

# 乳癌化学療法における制吐対策に関する研究

2018 年

岐阜大学医学部附属病院薬剤部 名和（西垣）美奈子

## 目次

序論 .....	1
第 1 章 高度催吐性リスクレジメン間での制吐状況の違いによる アプレピタントの適正使用の実施 .....	7
1. 緒言 .....	7
2. 方法 .....	8
2.1. デザイン .....	8
2.2. 対象患者 .....	8
2.3. HEC レジメン .....	8
2.4. 制吐対策 .....	9
2.5. 制吐率の評価 .....	9
2.6. 統計解析 .....	10
3. 結果 .....	10
3.1. 単回投与化学療法レジメンでのグラニセトロンと DEX の 2 剤併用による制吐効果 .....	10
3.2. 反復投与化学療法レジメンでのグラニセトロンと DEX の 2 剤併用による制吐効果 .....	10
3.3. グラニセトロン、DEX、APR の 3 剤併用による制吐効果 .....	12
4. 考察 .....	14
5. 小括 .....	15
第 2 章 デキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルムの 臨床における有用性についての研究 .....	17
1. 緒言 .....	17
2. 方法 .....	17
2.1. 材料 .....	17
2.2. 口腔内フィルムの調製 .....	18
2.3. フィルムの含有量の均一性試験 .....	18
2.4. 対象 .....	18
2.5. 化学療法 .....	19
2.6. 制吐対策 .....	19
2.7. 制吐評価 .....	19
2.8. 聞き取りによるフィルムの服用感の調査 .....	20
2.9. 統計解析 .....	20
3. 結果 .....	20

3.1. フィルム製剤の含有量の均一性.....	20
3.2. DEX 錠と DEX フィルムの制吐効果の比較 .....	21
3.3. DEX フィルムの服用感の調査結果 .....	23
3.4. DEX 錠と DEX フィルムの有害事象の比較 .....	23
4. 考察.....	24
5. 小括.....	26
第3章 乳癌患者に対するアントラサイクリン/シクロホスファミド療法の 制吐対策におけるオランザピンの有用性評価に関する研究 .....	27
1. 緒言 .....	27
2. 方法 .....	28
2.1. 対象患者 .....	28
2.2. 制吐対策 .....	28
2.3. 制吐率の評価.....	28
2.4. CINV のリスク因子解析 .....	28
2.5. オランザピンの効果 .....	28
2.6. 統計解析 .....	28
3. 結果 .....	29
3.1. 制吐対策ガイドライン遵守率と制吐率.....	29
3.2. CINV の有無間での患者情報の比較 .....	29
3.3. CINV のリスク因子解析 .....	30
3.4. 年齢 55 歳未満と 55 歳以上の患者間での制吐率の比較 .....	31
3.5. 標準制吐対策にオランザピンを加えた時の制吐上乗せ効果.....	32
4. 考察 .....	34
5. 小括 .....	35
総括 .....	36
謝辞 .....	38
引用文献 .....	39
略語一覧 .....	48

## 序論

日本人の死因の第1位はがんであり、2016年度の人口動態調査では、全死亡数130.8万人中38.4万人(29.4%)ががんで死亡したという結果であった。男女別に見ると、女性が15.9万人に対して男性は22.6万人と多く、女性の約1.5倍である。また、がんの罹患率も増加しており、2016年の予測は101.2万人である。すなわち、日本人の2人に1人はがんになり、3人に1人はがんで死亡する。

がん種別死亡数(図1)は、肺癌が第1位、胃癌が第2位である。男女別に見ると、男性は肺癌、胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌の順であり、女性では大腸癌、肺癌、膵癌、胃癌、乳癌の順である。

がん種別罹患数は胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌の順である。男女別で見ると、女性の罹患数は乳癌が最も多く、次いで大腸癌、肺癌の順である。乳癌の罹患数が多いにもかかわらず、死亡数は大腸癌や肺癌が多いということは、乳癌治療は効果が高いことを示唆している。また、検診の普及による早期発見も理由として指摘されている<sup>1)</sup>。すなわち、乳癌は他がんと比較して、適切な治療を行うことで治癒が期待できるがん種であると言える。

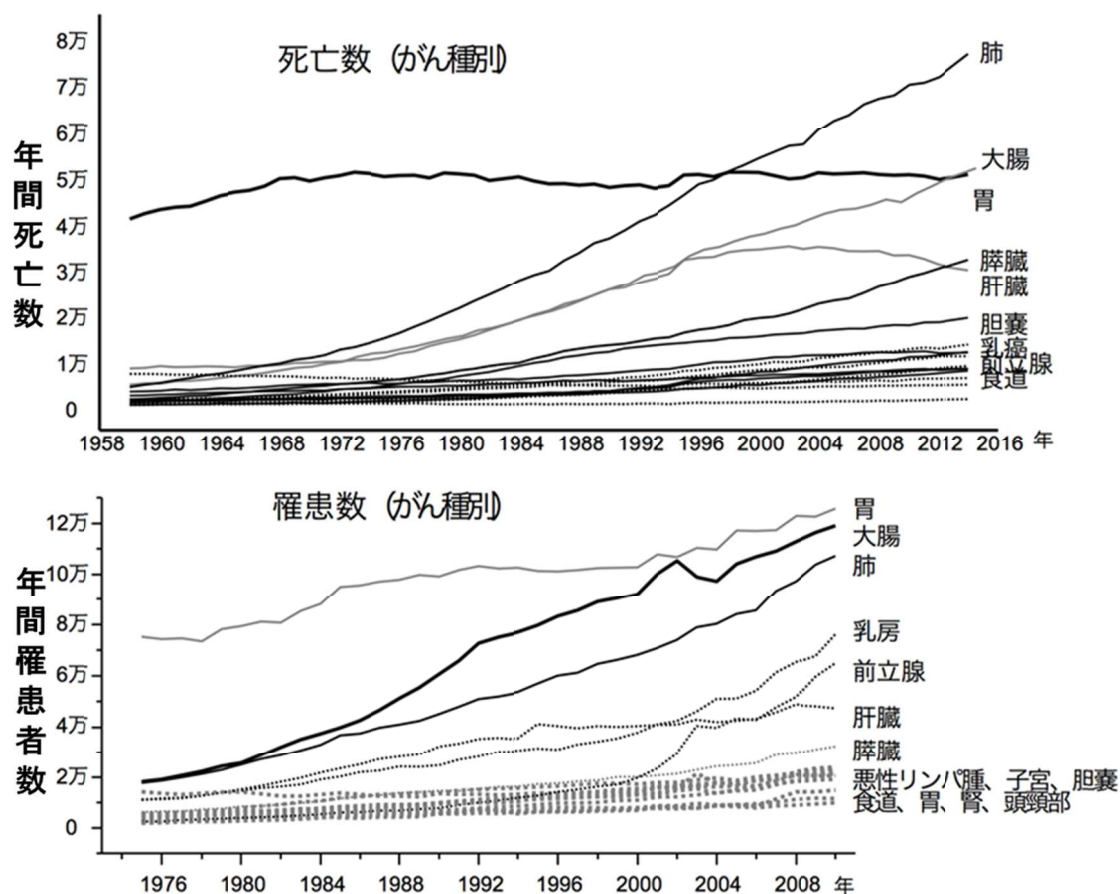


図1 がん種別年間死亡数ならびに罹患数の年次推移(厚生労働省人口動態調査2016年より)

乳癌の治療戦略は癌の解剖学的な拡がりの分類である病期、癌の分子生物学的な特徴に基づいた分類である *intrinsic subtype*、さらに患者の全身状態やライフスタイルなどを加味して策定される。

**Stage I～III**症例に対しては、局所療法としての手術療法と必要に応じて放射線療法、全身療法としての薬物療法を組み合わせた治療が主体となる。

**Stage IV**症例や再発症例は治療が困難であることから、治療の目的は症状緩和・生活の質（*quality of life : QOL*）の維持向上・生命予後の延長であり、薬物療法が治療の主体となる。

乳癌の薬物療法は内分泌療法と化学療法、分子標的治療に分けられる<sup>2)</sup>。転移・再発症例の治療や再発の高リスク症例の補助療法では化学療法が用いられる。補助化学療法ではアントラサイクリン系、あるいはタキサン系の化学療法薬をキードラッグとして単剤、あるいは多剤併用療法（ドキシソルビシン/シクロホスファミド（CPA）療法、エピルビシン（EPI）/CPA療法など）として投与するのが標準である。

一方、悪心や嘔吐はがん化学療法においてしばしばみられる有害事象である。化学療法に伴う悪心や嘔吐（*Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting : CINV*）は発現時期から、急性（抗がん剤投与後 24 時間以内に発現し、消失）および遅発性（抗がん剤投与 24 時間以降に発現し、1 週間程度持続）に分類される<sup>3)</sup>。さらに、以前に抗がん剤による悪心・嘔吐を経験した患者では、抗がん剤投与前に悪心・嘔吐への不安から悪心や嘔吐が引き起こされる場合があり、これは予測性悪心・嘔吐として分類されている。

CINV の発現メカニズムについては主な機序として、抗がん剤により腸管クロム親和性細胞から遊離されたセロトニン（5-HT）による迷走神経終末に存在する 5-HT<sub>3</sub> 受容体の刺激により、脳幹にある化学受容器引金帯（CTZ）や孤束核を介して延髄の外側網様体に存在する嘔吐中枢が刺激されることが急性期における悪心や嘔吐の発現に関与すると考えられている（図 2）<sup>3)</sup>。さらに、抗がん剤は腸管クロム親和性細胞における炎症性サイトカインの誘導を引き起こし、急性ならびに遅発性悪心・嘔吐の発現に関与すると考えられている<sup>4)</sup>。一方、抗がん剤は知覚神経終末からのサブスタンス P 遊離を亢進し、遊離されたサブスタンス P が脳幹のニューロキニン（NK）1 受容体を刺激することにより、急性ならびに遅発性悪心や嘔吐が引き起こされると考えられている<sup>5)</sup>。

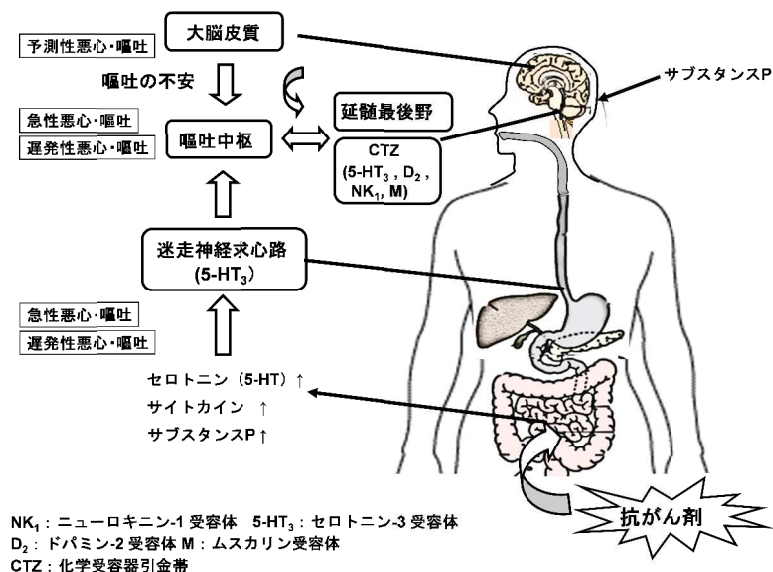


図2 抗がん剤による悪心・嘔吐の発現メカニズム。

文献3) より引用

CINV の克服のために、種々の制吐薬が研究開発されてきた。1991 年に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬であるオンダンセトロンが承認され<sup>6)</sup>、その後、グラニセトロンなどが開発された<sup>7)</sup>。さらに、2000 年代になって NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬アプレピタント (APR)<sup>8)</sup>や第二世代 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬パロノセトロンが開発され<sup>9)</sup>、制吐対策は格段に進歩した。さらに制吐対策ガイドラインも整備された。1999 年には米国医療薬剤師会 (American Society of Health-System Pharmacists : ASHP)<sup>10)</sup> および米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO)<sup>11)</sup> から、抗がん剤投与時の制吐対策ガイドラインが発表され、2004 年には国際がんサポートケア学会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer : MASCC) により制吐対策ガイドラインの改定が行われた<sup>12)</sup>。その後、米国総合がんネットワーク (National Comprehensive Cancer Network : NCCN)<sup>13)</sup>、ASCO<sup>14)</sup>、MASCC<sup>15)</sup>からも改訂版が報告された。一方、わが国においても、2010 年に日本癌治療学会から「制吐薬適正使用ガイドライン」が出版され<sup>16)</sup>、2015 年には改訂版が報告された<sup>17)</sup>。

CINV は抗がん剤の種類、投与量および投与経路によってその発現頻度および発現時期が異なる (表 1)。

各催吐性リスクカテゴリーの制吐対策については、高度催吐性リスク抗がん剤 (HEC) 施行時には、抗がん剤投与前に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬+デキサメタゾン (DEX) +NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の 3 剤投与、2~4 日目に DEX、2~3 日目に NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の 2 剤投与の実施、中等度催吐性リスク抗がん剤 (MEC) では抗がん剤投与前に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬+DEX の 2 剤投与、2~3 日目に DEX 投与を実施、軽度催吐性リスク抗がん剤の場合には抗がん剤投与前にのみ DEX もしくはドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬投与の実施、最小度催吐性リスク抗がん剤の場合には予防投与を定型的には行わないという基本的考え方はガイドライン間で一致している。しかし、制吐薬の選択、用法・用量、抗がん剤レジメンの催吐性リスクからの分類等、ガイドライン間での相違点もある。

表1 CINV 発現リスクからの抗がん剤の分類 (NCCN 2017 および日本癌治療学会 2015 より)

注射薬

高度催吐リスク 頻度>90%	中等度催吐リスク 頻度30-90%	軽度リスク 頻度10-30%	最小度リスク 頻度<10%
AC療法：ドキソルビシン+CPA EC療法：エピルビシン+CPA CPA( $\geq 1500\text{mg}/\text{m}^2$ ) シスプラチン ストレプトマイシン ダカルバジン  [NCCN2017] イホスファミド( $\geq 2\text{g}/\text{m}^2$ ) カルボプラチン( $\text{AUC}\geq 4$ ) ドキソルビシン( $\geq 60\text{mg}/\text{m}^2$ ) エピルビシン( $>90\text{mg}/\text{m}^2$ )	アクチノマイシンD アザシチジン アムルビシン イダルビシン イホスファミド イリノテカン IFN- $\alpha$ ( $\geq 1000\text{万IU}/\text{m}^2$ ) IL-2( $>1200\text{万}-1500\text{万IU}/\text{m}^2$ ) エノシタビン エピルビシン オキサリプラチン カルボプラチン クロファラビン 三酸化ヒ素 CPA( $<1500\text{mg}/\text{m}^2$ ) シタラビン( $>200\text{mg}/\text{m}^2$ ) ダウノルビシン テモゾロミド ドキソルビシン トラベクテジン 根太プラザ ビラルビシン プスルファン ベンダムスチン ミリプラチン MTX( $250-1000\text{mg}/\text{m}^2$ ) メルファラン( $>50\text{mg}/\text{m}^2$ )	IFN- $\alpha$ ( $500-1000\text{万IU}/\text{m}^2$ ) IL-2( $\leq 1200\text{万IU}/\text{m}^2$ ) エトポシド カバジタキセル カルフィルゾミブ ゲムシタビン シタラビン( $100-200\text{mg}/\text{m}^2$ ) トラスツズマブエムタンシン ドキソルビシン-リポ化製剤 ドセタキセル トポテカン ニムスチン パクリタキセル パクリタキセル-アルブミン製剤 プレンツキシマブ プラトレキサート ベメトレキセド ペントスタチン 5-フルオロウラシル マイトマイシンC ミトキサントロン MTX( $50-250\text{mg}/\text{m}^2$ ) ラニムスチン  [NCCN2017] アフリベルセプト ロミデブシン	アスパラギナーゼ アレムツズマブ イビリムマブ IFN- $\alpha$ ( $\leq 500\text{万IU}/\text{m}^2$ ) オファツムマブ クラドリビン ゲムシズマブ・オゾカマイシン シタラビン( $<100\text{mg}/\text{m}^2$ ) セツキシマブ テムシロリムス トラスツズマブ ニボルマブ ネララビン パニツムマブ ビンブラスチン ピンクリスチン ビノレルビン ビンデシン フルダラビン プレオマイシン ペバシズマブ ペグインターフェロン ペプロマイシン ベルツズマブ ボルテゾミブ MTX( $<50\text{mg}/\text{m}^2$ ) ラムシルマブ リツキシマブ  [NCCN2017] エロツズマブ ダラツムマブ デクスラゾキササン ペムブロリズマブ

内服薬

高度催吐リスク 頻度>90%	中等度催吐リスク 頻度30-90%	軽度リスク 頻度10-30%	最小度リスク 頻度<10%
プロカルバジン	イマチニブ CPA クリゾチニブ デモゾロミド トリフルリジン・チピラシル ビノレルビン	アレクチニブ エトポシド エベロリムス サリドマイド スニチニブ テガフル・ウラシル TS-1 フルダラビン ラパチニブ レナリドミド	エルロチニブ ゲフェチニブ ヒドロキシウレア メルファラン メトトレキサート ソラフェニブ
高度～中等度催吐リスク 頻度 $\geq 30\%$		軽度～最小度催吐リスク 頻度 $<30\%$	
[NCCN2017] エストラムスチン エトポシド オラパリブ CPA( $\geq 100\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ ) プスルファン( $>4\text{mg}/\text{day}$ ) テモゾロミド( $>75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ )		[NCCN2017] アファチニブ アキシチニブ カペシタビン CPA( $<100\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ ) ダサチニブ レナリドミド パゾパニブ プスルファン( $<4\text{mg}/\text{day}$ ) ボスチニブ ボナチニブ	
		レゴラフェニブ ルキンリチニブ テモゾロミド( $\leq 75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ ) ペムラフェニブ ボリノスタット メルカプトプリン ニロチニブ オシメルチニブ ポマリドミド トラメチニブ	

一方、HEC および MEC 投与時の遅発性悪心対策として、2～3 もしくは 4 日目に DEX 8 mg/日を服用することになっている<sup>14,15)</sup>。これまで、DEX 錠の規格は 0.5 mg 錠の 1 規格のみであり、1 日に 16 錠も服用しなければならなかった。これは患者にとってかなりの負担であり、服薬アドヒアランスの低下に繋がることもある。この問題を解決することを目的に、我々の研究室では 2008 年より、ツキオカフィルム製薬株式会社と共同でヒプロメースを基材とした DEX 含有超薄型口腔内速溶解フィルム製剤の開発に着手し、含量均一性、安定性、崩壊性、およびラットでの血中動態特性についての試験を行った<sup>18)</sup>。

ところで、標準的な制吐対策を施行してもなお制吐が不十分であった症例にしばしば遭遇する。そういった症例に対するオランザピンの有効性が、最近報告されるようになってきた<sup>19-24)</sup>。オランザピンはチエノベンゾジアゼピン系の非定型抗精神病薬であり、統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状は認知機能障害にも有効である。さらに、双極性障害における躁症状およびうつ症状の改善にも有効である。本剤は多元受容体作用精神病薬に分類され、ドパミン (D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>) 受容体のみならず、セロトニン (5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>6</sub>) 受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体、ムスカリン (m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>、m<sub>3</sub>、m<sub>4</sub>) 受容体など様々な受容体に対して親和性を有する<sup>25)</sup>。これらの作用から、オランザピンは抗がん薬による悪心・嘔吐の改善に活用できる可能性があり、海外では HEC、MEC を対象にオランザピンの有効性を検証する比較試験が実施され、改善効果が証明されている<sup>19-24)</sup>。本邦では、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対するオランザピンは、未承認薬検討会議、薬事・食品衛生審議会第一部会での審議の結果、公知申請が可能と判断され、2017 年 6 月 19 日付で保険適用が認められたため、制吐薬としての選択肢の一つとなった。

以上述べたように、最近では国内外において制吐対策ガイドラインが整備されるようになったが、ガイドラインに準拠した制吐対策が広く浸透しているかと言えば、必ずしもそうとは限らない。Daniel および Waddell<sup>26)</sup>の報告では、米国の病院にてがん化学療法レジメンが実施された 487 名の患者について調査した結果、ガイドラインに準拠した制吐対策が実施されていたのは全体で 63%であり、MEC では 90%と高い割合であったが、HEC では 34%と低い値であった。本邦において同様の調査を多施設共同研究により実施した Tamura<sup>27)</sup>らの報告においても HEC において制吐対策が不十分であることが指摘されている。すなわち、ガイドラインに準拠した制吐対策実施率は MEC の場合は 95%（715 名中 676 名）と高かったが、HEC の場合は 74%（1,195 名中 883 名）であった。したがって、がん化学療法においては医療従事者が制吐対策について熟知するとともに、患者に対して十分な説明を行い、ガイドラインに準拠した適切な制吐対策を推進する必要がある。

岐阜大学医学部附属病院（以下、当院）では、2008 年度より外来化学療法室に薬剤師が常駐し、2009 年度からはほぼ全ての患者に患者指導と副作用のモニタリングを実施している。さらに、2011 年度からは医師による診察の前に患者と面談する「診察前患者面談」を開始し、患者から得た情報や副作用発現状況（グレード評価）、必要に



応じて副作用対策のための処方提案の内容を電子カルテに記載し、医師による診察に役立てている<sup>28)</sup>。また、乳腺外科のカンファレンスに参加し、化学療法による有害事象の対策を行っており、制吐対策についてもほぼ全例に対してガイドラインに準拠した制吐薬処方が行われるように医師に対して情報提供を行うとともに、悪心や嘔吐の発現リスクの解析とリスクに基づく制吐対策の立案を実施してきた。

本研究では、第1章で、HEC レジメン間での制吐状況の違いによるAPRの適正使用の実施について検討した。第2章では、コンプライアンスを高める薬剤投与の開発を目的とし、アントラサイクリン/CPA (AC) 療法での高用量 (4 mg) DEX 含有口腔内速溶解フィルムと錠剤の制吐効果の比較について検討した。第3章では、標準制吐対策のみでは制御できない悪心嘔吐への対策を目的とし、AC 療法による悪心嘔吐に対するオランザピンの有用性の評価について検討した。

# 第 1 章 高度催吐性リスクレジメン間での制吐状況の違いによるアプレピタントの適正使用の実施

## 1. 緒言

CINV は患者の QOL を損ない、治療のアドヒアランスを低下させる副作用である<sup>29-31)</sup>。CINV は化学療法から 24 時間以内に起こる急性のものと、24 時間後以降から数日間の間に起こる遅発性のもの、過去に CINV を経験した患者で抗癌剤投与前に引き起こされる予測性のものに分類される<sup>32)</sup>。

MASCC<sup>15)</sup>や ASCO<sup>12)</sup>、NCCN<sup>13)</sup>によって整備された CINV を予防するための制吐対策ガイドラインでは、抗癌剤が催吐性に基づいて HEC と MEC、軽度催吐性リスク抗癌剤、最小度催吐性リスク抗癌剤と 4 つのカテゴリーに分類されている。CINV を予防する薬剤は臨床研究のエビデンスに基づいて推奨されている。例えば、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬と 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬、DEX の 3 剤併用療法は HEC の CINV 予防に推奨されている。

APR はサブスタンス P の受容体である NK<sub>1</sub> 受容体に対する選択的な拮抗薬であり、中枢神経への移行性が優れる。高用量シスプラチン (CDDP) ( $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ ) 療法や AC 患者が行われた患者において、APR の制吐効果を評価したいくつかの研究があり、5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬と DEX の 2 剤併用制吐対策に APR を追加した 3 剤併用制吐対策は 2 剤併用制吐対策と比べて全期間の complete response (嘔吐なし、レスキューなしの割合) が有意に高いことが報告されている<sup>33-36)</sup>。APR は急性期と遅発期の嘔吐に効果がある<sup>35,37)</sup>、全ての HEC における制吐対策に APR が必要か否かについては明らかにされていない。そこで、これまで当院にて実施された HEC の悪心ならびに嘔吐発現率を急性期、遅発期および全期間において調査し、APR 追加の必要性について検討した。対象とした HEC は、単回投与レジメンとして、ゲムシタビン/CDDP (GEM/CDDP: 膀胱癌) と EPI/CPA (乳癌)、ペメトレキセド又はビンOREルビン/CDDP (PEM/CDDP、VNR/CDDP: 肺癌)、ドキシソルビシン/ブレオマイシン/ビンブラスチン/ダカルバジン (ABVd: 悪性リンパ腫)、リツキシマブ/ドキシソルビシン/CPA/ビンクリスチン/プレドニゾロン (R-CHOP21: 悪性リンパ腫)、反復投与レジメンとして、5-FU/CDDP (5-FU/CDDP: 頭頸部癌、胃癌、食道癌) とブレオマイシン/エトポシド/CDDP (BEP: 胚細胞腫瘍) であり、これらのレジメンにおいて 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬と DEX の 2 剤制吐対策が実施された時の制吐率をレトロスペクティブに調査した。次いで、EPI/CPA 療法が施行された乳癌患者および 5-FU/CDDP 療法が施行された頭頸部癌の患者を対象として、APR、5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬および DEX の 3 剤併用制吐対策の制吐効果を評価した。

## 2. 方法

### 2.1. デザイン

本研究は、種々の HEC レジメンに対して 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬と DEX の 2 剤併用制吐対策実施時の悪心ならびに嘔吐抑制率をレトロスペクティブに評価する研究、さらに APR を加えた 3 剤併用制吐対策の効果を実施前後で比較する研究であり、岐阜大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の承認を得て実施した。(承認番号：22-156)

### 2.2. 対象患者

2009 年 4 月～2011 年 11 月の期間に本院で HEC が 1 コース目に実施された患者を対象とした。除外基準は 18 歳未満、オピオイド鎮痛剤のような催吐性のある薬剤を投与されている患者、過去に化学療法を受けたことのある患者、悪心や嘔吐を伴う器質的疾患のある患者とした。

### 2.3. HEC レジメン

表 2 には本研究での調査対象レジメンを示す。単回投与レジメンは、膀胱癌に対する GEM/CDDP (GEM : 1,000mg/m<sup>2</sup>、1、7、14 日目、CDDP : 70 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、28 日毎)<sup>38)</sup>、B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP21 (リツキシマブ : 375 mg/m<sup>2</sup>、2 日目、ドキソルビシン : 50 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、CPA : 750 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、ビンクリスチン : 1.4 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、プレドニゾロン : 100 mg/body、2、3 日目、21 日毎)<sup>39)</sup>、乳癌に対する EPI/CPA (EPI : 90 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、CPA : 600 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、21 日毎)<sup>40)</sup>、非小細胞肺癌に対する PEM/CDDP (PEM : 500 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、CDDP : 75 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、21 日毎) 又は VNR/VDDP (VNR : 25 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、CDDP : 80 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、21 日毎)<sup>41,42)</sup>、ホジキンリンパ腫に対する ABVd (ドキソルビシン : 25 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、ブレオマイシン : 10 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、ビンブラスチン : 6 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、ダカルバジン : 250 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、14 日毎)<sup>43)</sup>である。反復投与レジメンは、頭頸部癌に対する 5-FU/CDDP (5-FU : 800 mg/m<sup>2</sup>、1～5 日目、CDDP : 80 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、21 日毎)<sup>44)</sup>と精巣癌に対する BEP (ブレオマイシン : 30 mg/m<sup>2</sup>、1、8、15 日目、エトポシド : 100 mg/m<sup>2</sup>、1～5 日目、CDDP : 20 mg/m<sup>2</sup>、1～5 日目、21 日毎)<sup>45)</sup>である。

表2 HEC レジメン、患者の年齢と症例数

Chemotherapy regimens	Drugs, dosage and administration	Cycle	Types of cancer	Age (range)	Number of patients (male/female)
<b>Single treated regimens</b>					
EPI/CPA	epirubicin 90mg/m <sup>2</sup> , day 1 cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup> , day1	21 days	breast cancer	49.5 (32-70)	20 (1/19)
GEM/CDDP	gemcytabine 1,000mg/m <sup>2</sup> , days1,8,15 cisplatin 70mg/m <sup>2</sup> , day 1	28 days	bladder cancer	71.4 (37-82)	14 (9/5)
PEM/CDDP	pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> , day 1 cisplatin 75mg/m <sup>2</sup> , day 1	21 days	non-small cell lung cancer	62.9 (59-67)	9 (5/4)
VNR/CDDP	vinorelbine 25mg/m <sup>2</sup> , days 1,8 cisplatin 80mg/m <sup>2</sup> , day 1 rituximab 375mg/m <sup>2</sup> , day1	21 days	non-small cell lung cancer	61.3 (46-67)	4 (4/0)
R-CHOP	doxorubicin 50mg/m <sup>2</sup> , day 3 cyclophosphamide 750mg/m <sup>2</sup> , day 3 vincristine 1.4mg/m <sup>2</sup> (up to 2mg), day3 prednisolone 100mg/body, days 3-7 doxorubicin 25mg/m <sup>2</sup> , day1	21 days	malignant lymphoma	63.6 (46-78)	19 (11/8)
ABVd	bleomycin 10mg/m <sup>2</sup> , day 1 vinblastine 6mg/m <sup>2</sup> , day 1 dacarbazine 250mg/m <sup>2</sup> , day 1	14 days	Hodgkin lymphoma	40.9 (21-74)	13 (7/6)
<b>Repeated treatment regimens</b>					
5-FU/CDDP	5-fluorouracil 800mg/m <sup>2</sup> , days 1-5 cisplatin 80mg/m <sup>2</sup> , day 1 bleomycin 30mg/m <sup>2</sup> , days 1,8,15	21 days	head-and-neck cancer	60.6 (49-71)	11 (9/2)
BEP	etoposide 100mg/m <sup>2</sup> , days 1-5 cisplatin 20mg/m <sup>2</sup> , days 1-5	21 days	testicular tumor	37.6 (21-56)	16 (16/0)

## 2.4. 制吐対策

APR 導入前の制吐対策は、グラニセトロン（3 mg、1 日目）と DEX（20 mg 静注、1 日目、8 mg 内服、2～4 日目）の 2 剤併用療法であった。なお、CHOP レジメンの場合にはレジメンにプレドニゾロンが含まれるため、DEX 投与は省略した。一方、制吐不良例に対しては、プロクロルベラジンやメトクロプラミド等のドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、オランザピン（非定型抗精神病薬）、ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬、ファモチジン等のヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を使用した。EPI/CPA 療法や 5-FU/CDDP 療法が施行された患者における APR の制吐効果を評価する研究では、グラニセトロンと DEX に加えて、APR を 1 日目に 125 mg、2～3 日目又は 2～5 日目に 80 mg を内服した。

## 2.5. 制吐率の評価

薬剤師が記録した有害事象の症状と程度から、原則、5 日間の観察期間における CINV 発現率を調査した。一方、5-FU/CDDP 療法の観察期間は 5 日間もしくは 7 日間とした。本研究での主要評価項目を全期間（0～5 日目もしくは 0～7 日目）における complete response（嘔吐なし、レスキューなし）とした。さらに副次評価項目として、急性期（抗癌剤投与 24 時間以内）と遅発期（2～5 日目もしくは 2～7 日目）における complete response と嘔吐抑制率について評価した。

## 2.6. 統計解析

データ解析は SPSS (ver 11, 日本 IBM、東京) を用いて行った。標準制吐対策とそれに APR を追加した場合の complete response と嘔吐抑制率の比較は Fisher の正確確率検定により行った。P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

## 3. 結果

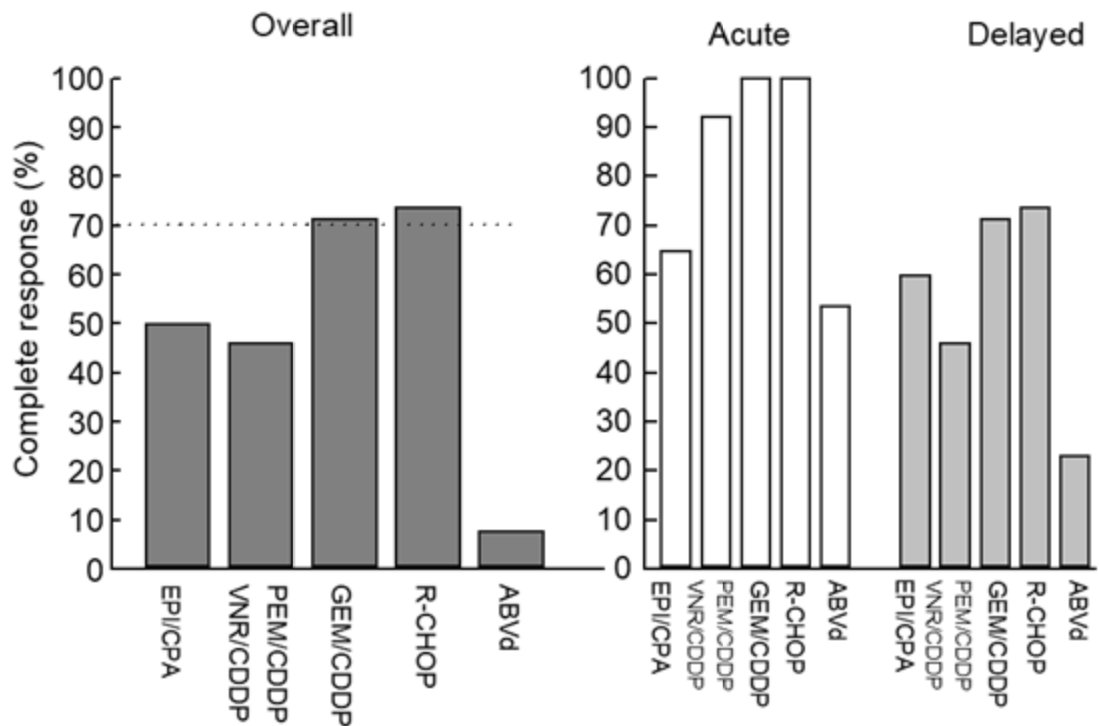
### 3.1. 単回投与化学療法レジメンでのグラニセトロンと DEX の 2 剤併用による制吐効果

HEC レジメンの初回コースを受けた患者を対象として、グラニセトロンと DEX の 2 剤併用による制吐対策の効果を評価した。急性期における complete response は EPI/CPA 療法ならびに ABVd 療法では 60%程度であったが、VNR/CDDP 療法、PEM/CDDP 療法、GEM/CDDP 療法および R-CHOP 療法では 90-100%とコントロール良好であった (図 3A)。しかし、遅発期においてはいずれのレジメンでも complete response はかなり低下し、特に、ABVd 療法においては 20%程度とコントロール不良であった。また、全期間における complete response は、EPI/CPA 療法ならびに VNR もしくは PEM/CDDP 療法では 50%程度、GEM/CDDP 療法および R-CHOP 療法では 70%程度であり、ABVd 療法では 10%以下まで低下していた。

### 3.2. 反復投与化学療法レジメンでのグラニセトロンと DEX の 2 剤併用による制吐効果

5-FU/CDDP 療法では急性期における complete response は 90%とコントロール良好であったが、BEP 療法では 25%程度と不良であった (図 3B)。一方、遅発期においてはいずれの化学療法レジメンでも complete response は低く、5-FU/CDDP 療法で 28%、BEP 療法では 12%であった。全期間で評価すると、5-FU/CDDP 療法で 28%、BEP 療法では 12%であった。

### A) 単回投与レジメン



### B) 反復投与レジメン

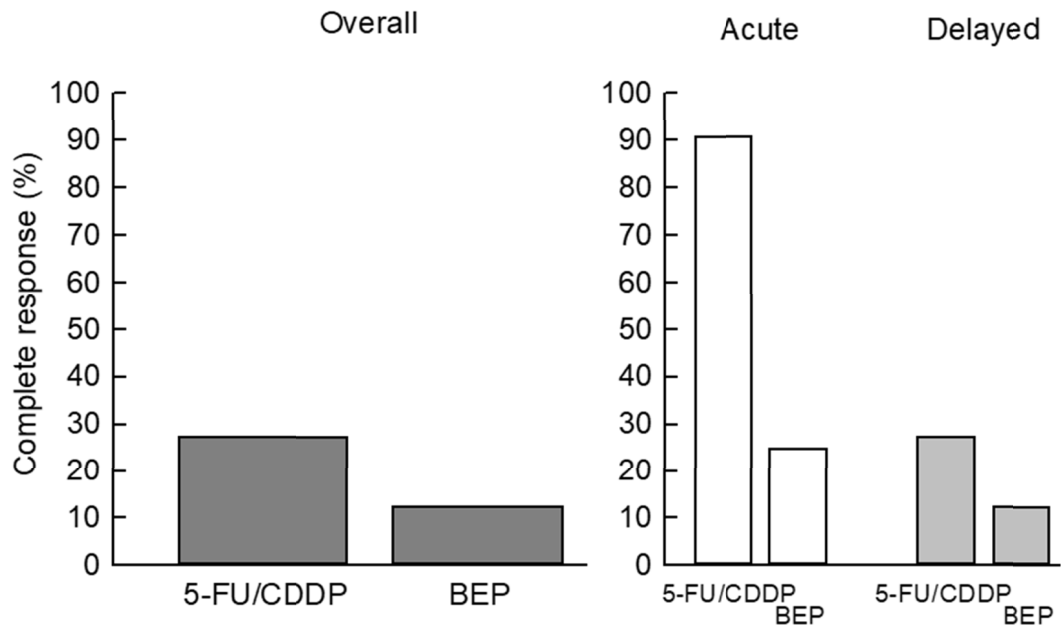


図 3 EPI/CPA (n=20)、PEM/CDDP 又は VNR/VDDP (n=13)、GEM/CDDP (n=14)、ABVd (n=13)、R-CHOP21 (n=19)の単回投与レジメン (A)と 5-FU/CDDP (n=13)と BEP (n=14)の反復投与レジメン (B)のグラニセトロンと DEX による complete response の比較。R-CHOP21 以外では初日にグラニセトロンと DEX (20 mg)が静脈注射され、2～4 日目に内服 DEX (8 mg)を投与し、R-CHOP21 では初日にグラニセトロンのみ投与された。

### 3.3. グラニセトロン、DEX、APR の 3 剤併用による制吐効果

単回投与レジメンとして EPI/CPA 療法、反復投与レジメンとして 5-FU/CDDP 療法において、制吐対策としてグラニセトロンおよび DEX に APR を追加した 3 剤併用制吐対策の効果を評価した。図 4A に示すように、EPI/CPA 療法において、APR の追加により complete response は急性期で 20% (P=0.301)、遅発期で 5% (P=1.000)、全期間で 10% (P=0.751) 増加したが、有意差はなかった。しかし、嘔吐抑制率は全期間で 70.0%から 95.0%と有意 (P<0.05) に増加した (図 4B)。

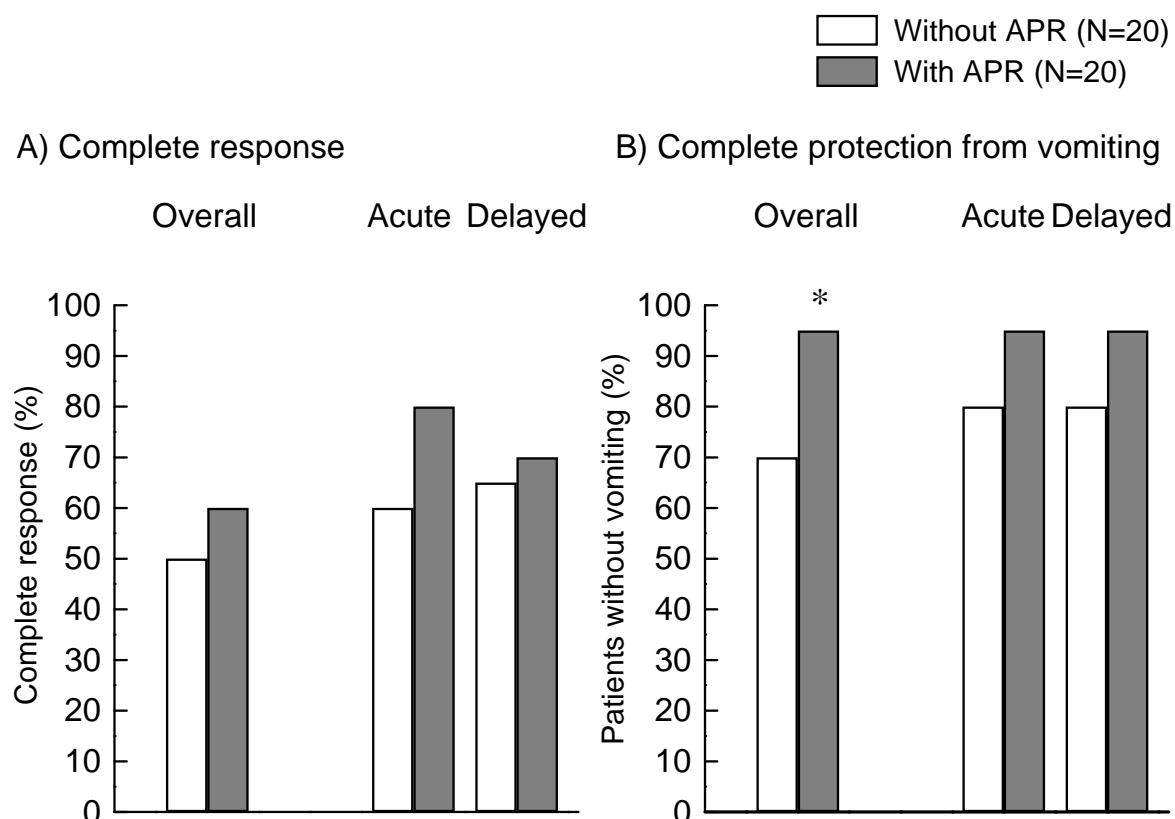


図 4 EPI/CPA 療法の初回における APR 有無の制吐対策間での complete response (A)と complete protection from vomiting (B)の比較。初日にグラニセトロン (3mg)と DEX (12 mg)が静脈投与され、APR (125 mg)を内服し、2～4 日目に DEX (8 mg)を内服し、2、3 日目に APR (80 mg)を内服した。Complete response と complete protection from vomiting は急性期 (1 日目)と遅発期 (2～5 日目)、全期間 (1～5 日目)で比較した。\*P<0.05 by Fisher's exact probability test

一方、5-FU/CDDP 療法では、APR 投与期間を 3 日間、観察期間を 5 日間とした場合、2 剤制吐対策の場合と比較して、全期間 (1～5 日目)における complete response は 27.3%から 80.0%まで (P<0.01)、嘔吐抑制率は 54.5%から 100%まで (P<0.01) ともに有意に改善した (図 5)。

ただし、APR を 3 日間投与された患者では、6 日目から 7 日目にかけて悪心とともに嘔吐が発現し (図 6A)、観察期間を 7 日とした時の全期間 (1～7 日目)における

complete response は 40.0% となった (図 6C)。このため、APR (80mg/日) を 4 日目および 5 日目に追加投与した。その結果、嘔吐は 7 日までの期間完全に抑制されていた (図 6B)。観察期間を 7 日間として全期間における complete response を APR3 日間投与群と 5 日間投与群で比較すると、有意差は見られなかったが、40.0% から 66.7% ( $P=0.347$ ) へと改善傾向が見られた (図 6C)。さらに、図 6D に示したように、嘔吐完全抑制率は 60% から 100% へと増加した ( $P=0.0526$ )。

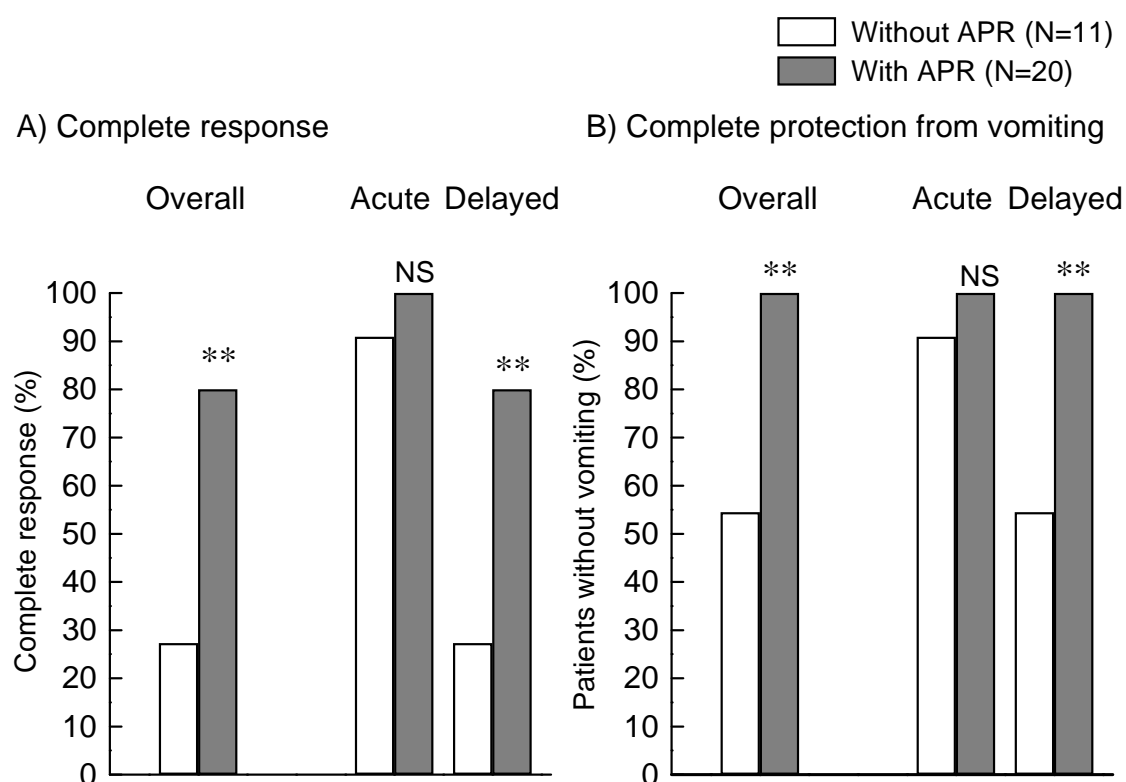
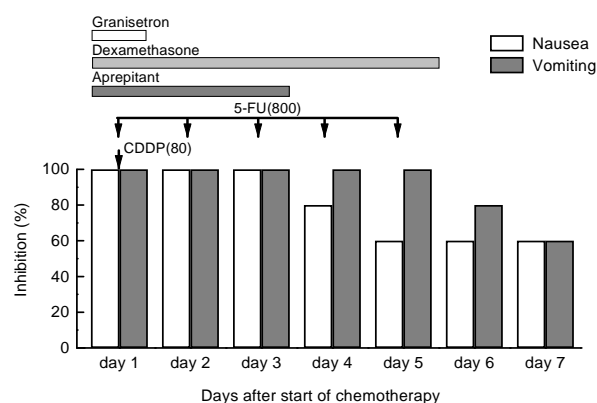


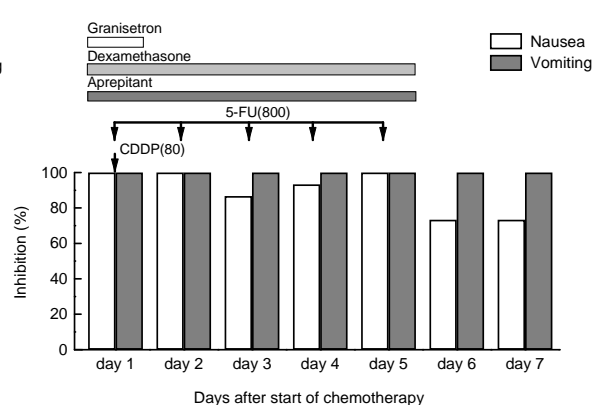
図 5 5-FU/CDDP 療法の初回における APR 有無の制吐対策間での complete response (A)と complete protection from vomiting (B)の比較。APR 群では初日にグラニセトロン (3mg)と DEX (12 mg)が静脈投与され、APR (125 mg)を内服し、2~5 日目に DEX (8 mg)を内服し、2、3 日目又は 2~5 日目に APR (80 mg)を内服した。対象群では初日にグラニセトロン (3 mg)と DEX (20 mg)が静脈投与され、2~5 日目に DEX (8 mg)を内服した。Complete response と complete protection from vomiting は急性期 (1 日目)と遅発期 (2~5 日目)、全期間 (1~5 日目)で比較した。\*\* $P<0.01$  by Fisher's exact probability test



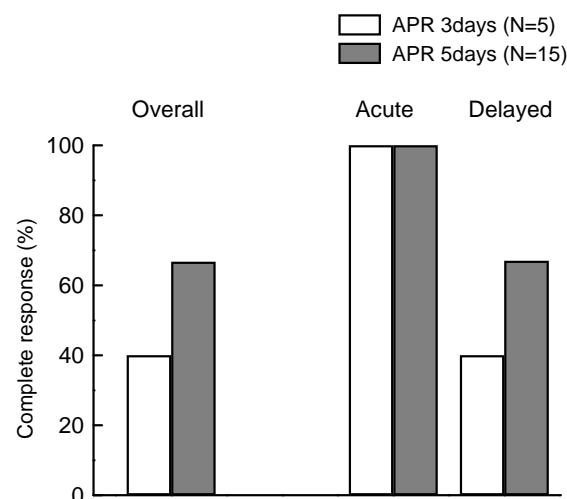
### A) Aprepitant for 3 days (N=5)



### B) Aprepitant for 5 days (N=15)



### C) Complete response



### D) Complete protection from vomiting

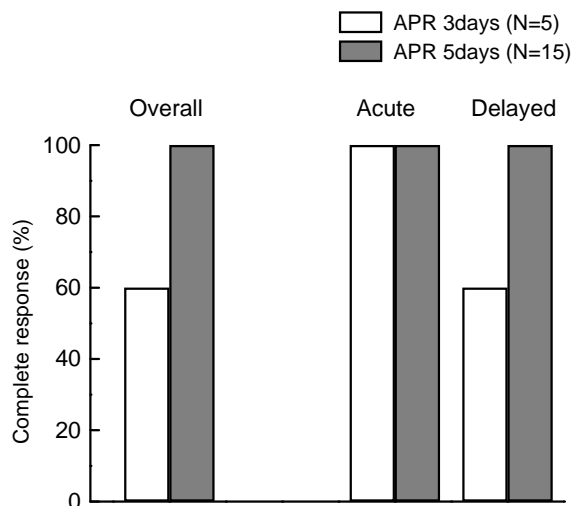


図 6 5-FU/CDDP 療法の初回における APR 3 日間投与 (A)と 5 日間投与 (B)の制吐対策間での悪心と嘔吐の抑制率の比較及び complete response (C)と complete protection from vomiting (D)の比較。初日にグラニセトロン (3 mg)と DEX (12 mg)が静脈投与され、APR (125 mg)を内服し、2~5 日目に DEX (8 mg)を内服し、2、3 日目又は 2~5 日目に APR (80 mg)を内服した。

## 4. 考察

本論文で評価された HEC レジメンは、投与方法からは単回投与レジメンと反復投与レジメンに、抗がん剤からは CDDP を含有するレジメン、ダカルバジン含有するレジメン、および EPI/CPA 療法や R-CHOP21 療法のようにアントラサイクリンと CPA の併用レジメンの 3 種類に分類される。制吐薬としてグラニセトロンと DEX の 2 剤併用制吐対策の効果はレジメン間で異なっていた。全期間の complete response は GEM/CDDP (71.4%) と R-CHOP21 (73.7%) で良好であり、EPI/CPA (50.0%) と PEM/CDDP 又は VNR/VDDP (46.2%)、5-FU/CDDP (40.0%) では中間であり、BEP

(12.5%) と ABVd (7.7%) では非常に低かった。R-CHOP21 療法における complete response の我々のデータは Vitolo ら<sup>46)</sup>のデータ (79%) とほぼ一致していた。対照的に、GEM/CDDP の complete response は Dogliotti ら<sup>47)</sup>の報告 (22.5%) と比較してかなり高かった。彼らと我々のデータの違いを的確に説明できないが、我々の調査では初回コースのみを対象としたが、彼らは 6 コースで調査したためかもしれない。

MASCC<sup>15)</sup>や ASCO<sup>12)</sup>、NCCN<sup>13)</sup>の制吐に関するガイドラインでは HEC における制吐対策には NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬と 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、DEX の 3 剤併用療法を推奨している。しかしながら、今回の調査結果から、少なくとも膀胱癌に対する GEM/CDDP 療法や B 細胞リンパ腫の R-CHOP21 療法の初回コースにおける制吐対策として APR は不要であり、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と DEX の 2 剤併用療法で十分であろうと考えられた。これに対し、乳癌における EPI/CPA 療法や肺癌における PEM/CDDP 療法もしくは VNR/VDDP 療法、ホジキンリンパ腫における ABVd 療法では APR を加えた 3 剤併用による制吐対策が必要であると考えられた。

一方、頭頸部癌における 5-FU/CDDP 療法といった反復投与レジメンでは、通常の APR 用法 (1 日目に 125mg、2 および 3 日目に 80mg を内服) では不十分であり、少なくとも 4 および 5 日目に 80mg 内服投与を加えた 5 日間の投与が必要であることが明らかとなった。

APR を加えることにより、シスプラチン含有レジメンでは complete response が 15 ~20% 改善されたとの報告がある<sup>33,35,48)</sup>。一方、Chawla ら<sup>49)</sup>はシスプラチン ( $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ ) 含有レジメンで APR を加えることにより、全期間の complete response が 43.7% から 71.0% へ改善したことを報告している。

APR を 3 日間を超えて投与した時の制吐効果を調べた報告はほとんどない。Jordan ら<sup>50)</sup>は HEC および MEC の反復投与レジメンにおいて、APR 125 mg を 1 日目に内服後、最長 7 日間まで投与することによって制吐効果の有効性ならびに安全性について報告しており、今回の調査結果から反復投与レジメンでは APR の 5 日間を推奨することは妥当であると考えられる。

## 5. 小括

制吐薬として 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と DEX の 2 剤併用療法を用いた場合、HEC のレジメン内容によって制吐率が大きく異なることが明らかとなった。すなわち、単回投与化学療法レジメンでは、膀胱癌に対する GEM/CDDP 療法や B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP21 療法の初回コースでは制吐コントロールが良好なために APR の追加が必ずしも必要でないと考えられた。しかし、ホジキンリンパ腫に対する ABVd 療法では 2 剤併用制吐対策では制吐コントロールが極めて不良なため、APR を追加投与する必要があると考えられた。一方、反復投与化学療法レジメンの頭頸部癌に対する 5-FU/CDDP 療法では日ごとに制吐率が低下するため、APR を 3 日間以上の期間投与する必要があると考えられた。

以上の結果から、高度催吐性リスクとしてひとまとめに分類されている HEC の中

でも制吐薬によるコントロールには大きな相違があり、化学療法レジメン毎あるいはがん種毎、さらには患者が保有する催吐性リスク要因も考慮したきめ細かな制吐療法を選択することによって悪心や嘔吐の発現を最小限に食い止めることが重要であると考えられた。

## 第 2 章 デキサメタゾン含有口腔内速溶解フィルムの臨床における有用性についての研究

### 1. 緒言

新しい抗癌剤の開発により、近年がん化学療法は進歩している。しかしながら、化学療法による有害事象は患者の QOL を低下させ、治療の中断や中止の要因となっている。De Boer-Dennert ら<sup>51)</sup>は、抗癌剤治療を受ける患者が最も苦痛であると訴える有害事象は CINV であることを報告している。したがって、HEC 又は MEC のがん化学療法施行時には CINV を予防することが必要である。

前章で示したように、乳癌に対するアントラサイクリンと CPA の併用療法は ASCO<sup>52,53)</sup>や NCCN<sup>13)</sup>のガイドラインでは HEC に分類されている。HEC 施行時には CINV 予防目的で、初日の抗がん剤投与前に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、APR (125 mg、経口)、DEX (12 mg、静注) の 3 剤併用、2～3 日目に APR (80 mg/day、経口)、2～4 日目に DEX (8 mg/day、経口) が推奨されている。しかしながら、日本では DEX 内服薬の規格は 0.5 mg のみであるため、2～4 日目にかけては 1 日に 16 錠の DEX を服用しなければならない。このため、服薬コンプライアンスの低下に繋がると考えられる。

一方、嚥下が困難な粘膜炎のある患者、口腔内の術後患者、あるいは悪心のある患者に対して、口腔内速溶解フィルムが開発されている。これまでに、ケトロラック<sup>54)</sup>やフェンタニル<sup>55,56)</sup>のような鎮痛剤や制吐剤のプロクロルペラジン<sup>57)</sup>、Ca イオンチャネル阻害剤であるベラパミル<sup>58)</sup>などのフィルム製剤が開発されている。当院の研究室で 2 cm×2 cm で厚さ 0.1 mm の DEX 含有口腔内速溶解フィルムを開発した<sup>18)</sup>。このフィルムは高温多湿の悪条件の中でも、高い安定性と溶解性がある。さらに、フィルムを経口投与したラットの血中動態は同量の DEX 懸濁液を投与した場合と非常に類似していた<sup>18)</sup>。

本研究では、外来がん化学療法室にて HEC を受けた乳癌患者を対象として、DEX フィルムと DEX 錠の制吐効果の比較を無作為化クロスオーバー試験により実施した。さらに、薬剤師からの聞き取りによりフィルムの味、量、服用感について調査した。

### 2. 方法

#### 2.1. 材料

DEX と p-ヒドロキシ安息香酸エチルはナカライテスク (京都) から入手した。結晶セルロース (旭化成株式会社、東京) とポリエチレングリコール (三洋化成工業株式会社、京都)、ポリソルベート 80 (日油株式会社、東京)、5%低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロース (信越化学工業株式会社、東京) をフィルムの基剤として使用した。

タウマチン (0.4%) とスクラロース (1.3%) を甘味料として用いた。

## 2.2. 口腔内フィルムの調製

デキサタゾン含有口腔内速溶解フィルムはツキオカフィルム製薬株式会社（各務原、岐阜）にて GMP に準拠した施設にて作製した。基剤の組成は結晶セルロース（57%）、ポリエチレングリコール（15%）、ヒプロメロース（7.4%）、ポリソルベート 80（5.4%）、5%低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（1.3%）である。フィルムの基剤を混合し、芳香成分と混ぜ、プラスチックフィルムでコーティングし、熱で乾燥させた。合成フィルムはデキサメタゾン 4 mg を含有する 2 cm×2 cm の正方形にカットした。

## 2.3. フィルムの含有量の均一性試験

口腔内フィルムの含有量の均一性を 20 枚を用いて試験し、DEX の含有量は HPLC-紫外吸光分析によって定量した。許容判定値（AV）は第十五改正日本薬局方に従って、15%未満とした。AV は次の式（1）によって求めた。

$$AV=|M-X|+ks \cdots \cdots (1)$$

M は表示量（100%）、X はそれぞれの含有量の平均値（%）、k は判定係数（2.2）、s は標準偏差である。

なお、米国薬局方では主要成分の含有量が 85%と 115%の間であり、相対的標準偏差が 6.0%以下と規定されている。

## 2.4. 対象

2010 年 6 月～2011 年 8 月の期間に EPI/CPA 療法の初回コースおよび 2 コース目を受けた 20 名の乳癌患者を対象とした。初回コースで無作為に DEX フィルム群もしくは DEX 錠群に割り当てた。クロスオーバー試験を行い、初回コースで DEX フィルムを投与した場合は 2 コース目では DEX 錠を投与し、初回コースで DEX 錠を投与した場合は 2 コース目では DEX フィルムを投与した。除外基準は、18 歳未満の患者、オピオイド鎮痛薬等の催吐性が高い薬剤を使用している患者、過去に化学療法を受けたことがある患者、悪心や嘔吐を伴う疾患を有する患者とした。患者情報の特徴を表 3 に示す。

本研究は、岐阜大学医学部における倫理審査委員会の承認を得て実施した。（承認番号：20-128）。

表3 患者背景の比較

	DEX tablet			DEX film		
Age	55.5 (41-70)					
Height (cm)	155.8 ± 5.7					
Body weight (kg)	56.3 ± 15.4					
Serum creatinine (mg/dL)	0.53	±	0.07	0.54 ± 0.10		
Aspartate aminotransferase (IU/L)	18.6	±	5.3	19.9 ± 6.0		
Alanin aminotransferase (IU/L)	18.4	±	11.0	19.2 ± 11.8		
White blood cells (/mm <sup>3</sup> )	3,934	±	1,425	4,015 ± 1,895		
Hemoglobin (g/L)	11.8	±	1.5	12.0 ± 1.5		
Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	23.0	±	8.8	24.4 ± 8.2		
Dose of anticancer drugs (mg/m <sup>2</sup> )						
Epirubicin	88	±	9	88 ± 7		
Cyclophosphamide	581	±	58	585 ± 47		

患者 20 例の平均±標準偏差を示す。括弧内の数字は年齢の範囲である。2 群間で有意差はなかった。

## 2.5. 化学療法

岐阜大学病院の外来がん化学療法室にて、EPI (90 mg/m<sup>2</sup>) の 15 分間静注後、CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) の 30 分間静注を 1 コースとし、21 日度に投与した。

## 2.6. 制吐対策

制吐対策として、グラニセトロン (3 mg) および DEX (12 mg) を化学療法 30 分前に静注し、APR (125 mg) を内服した。2 日目および 3 日目には APR (80 mg) を内服した。また、2~4 日目にかけて DEX フィルム (4 mg/枚を 1 日 2 枚) もしくは DEX 錠剤 (0.5 mg 錠を 1 日 16 錠) を内服した。

## 2.7. 制吐評価

本院にて作成した悪心・嘔吐の評価表を示した患者日誌を全患者に配布し、患者には自宅にて有害事象の症状と重症度を連日で記録するよう依頼した。主要評価項目は遅発期 (24~120 時間) における嘔吐抑制率とした。副次評価項目は各日の悪心抑制率ならびに嘔吐抑制率とした。データは患者日誌と服薬指導の内容から得た。

便秘や白血球減少、血小板減少、貧血のような血液毒性などは患者日誌と検査値をチェックした。

## 2.8. 聞き取りによるフィルムの服用感の調査

DEX 錠と DEX フィルムの服用感の印象は味と服用量、服用のしやすさの点で調査した。フィルムのサイズと厚さ、溶けやすさも調査した。化学療法で受診した時に（1：悪い、2：どちらでもない、3：よい）の3項目で患者自身にチェックしてもらった。

## 2.9. 統計解析

データは SPSS（ver 11, 日本 IBM、東京）を用いて解析した。パラメトリックデータは t-検定により解析し、ノンパラメトリックデータは Mann-Whitney U 検定もしくは McNemar test により解析した。P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

## 3. 結果

### 3.1. フィルム製剤の含有量の均一性

図 7 は 20 枚のフィルムを用いて調べた重量、DEX 含量実測値および DEX 含量割合の箱ひげ図である。フィルムの重量 (mg) は  $19.5 \pm 0.6$ 、DEX 含量実測値 (mg) は  $3.98 \pm 0.11$ 、DEX 含量割合 (%) は  $99.6 \pm 2.7$  であった。DEX 含有量の相対的標準偏差 (%RSD) は 2.7% であり、米国薬局方の基準は 6.0% 未満である<sup>59F)</sup>。さらに、AV 値は 5.9% であり、日本薬局方の含有量均一性の範囲内 (15%) であった。

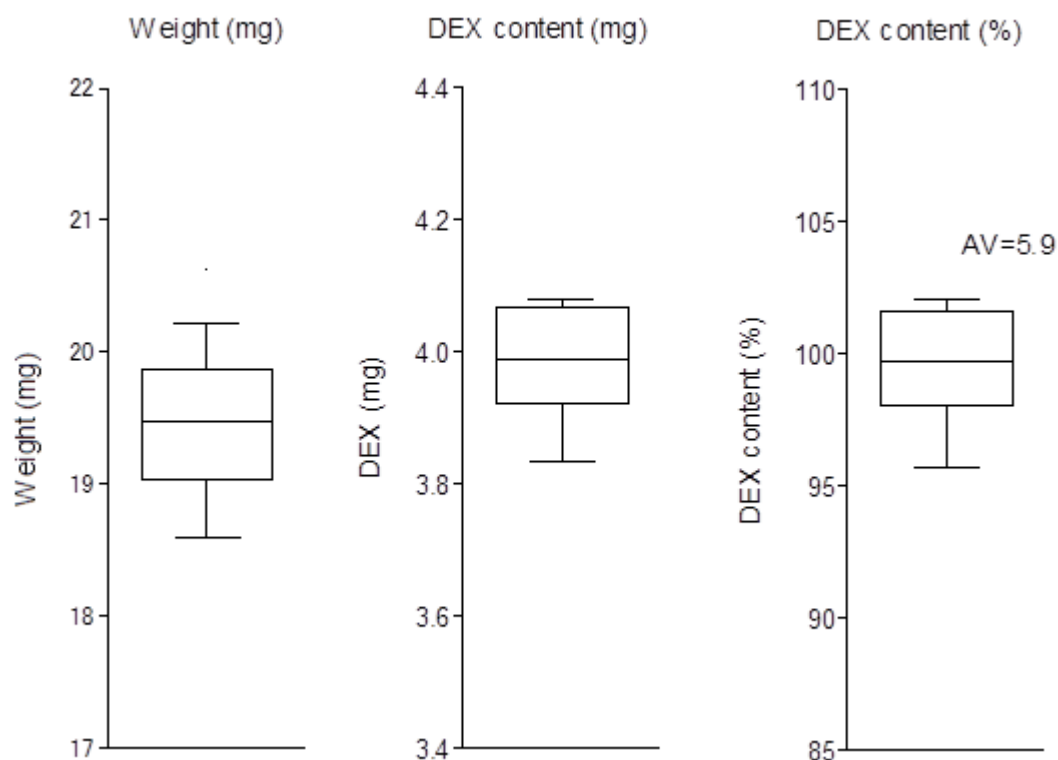


図 7 DEX を 4 mg 含有する口腔内速溶解フィルムの重量、DEX 含有量の実測値ならびに平均値に対する割合に関する箱ひげ図。DEX の含有量は HPLC-紫外吸収法により定量した。各カラムは、上から最大値、75%信頼区間、平均値、25%信頼区間、および最小値を示す (n=20)。

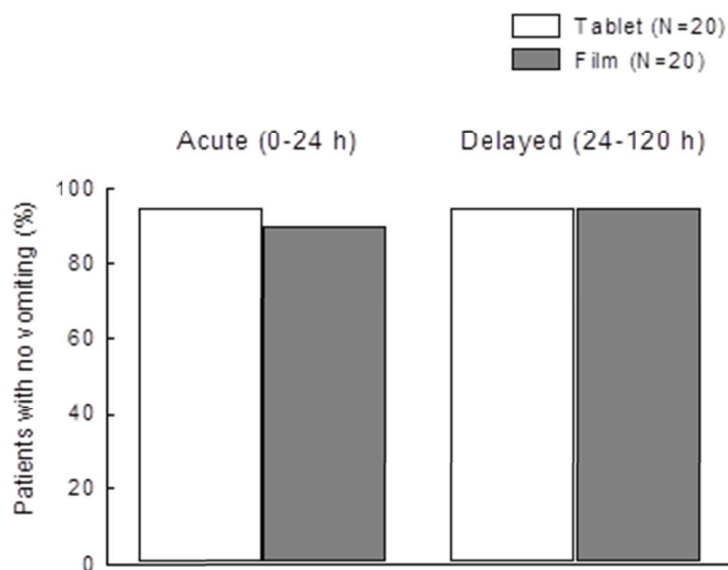
### 3.2. DEX 錠と DEX フィルムの制吐効果の比較

本研究において調製した口腔内速溶解フィルムは日本薬局方ならびに米国薬局方における含有量均一性試験の基準に適合していた。さらに、本製剤は室温下にて保存した場合、少なくとも 24 週間は安定であることを既に報告している<sup>18)</sup>。そこで、アントラサイクリンと CPA の併用化学療法施行乳癌患者における DEX フィルムの制吐効果を DEX 錠と比較した。

図 8A に示したように、主要評価項目である遅発期（2～5 日目）における嘔吐抑制率は、DEX フィルム群および DEX 錠剤群ともに 95% と同値であった。一方、遅発期における悪心抑制率の経時的変化については、最低値が DEX フィルム群で 55%、DEX 錠剤群では 60% と DEX 錠剤群でやや高かったが有意差はなかった（図 8B）。なお、急性期における嘔吐抑制率は DEX フィルム群で 90% であったのに対して、DEX 錠剤群では 95%、悪心抑制率は DEX フィルム群、DEX 錠剤群ともに 80% であった。



### A) Complete protection from vomiting



### B) Time course of complete protection from nausea and vomiting

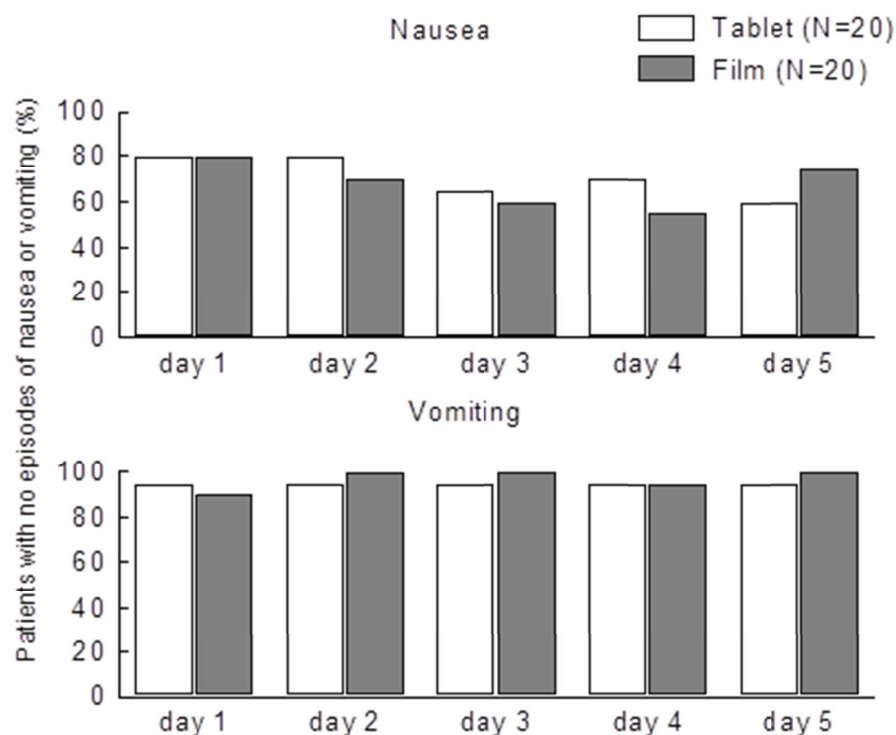


図 8 外来がん化学療法室にて EPI+CPA 療法を受けた乳癌患者における DEX 錠と DEX 口腔内速溶解フィルム嘔吐抑制率 (A)と悪心ならびに嘔吐抑制率の経時的変化 (B) の比較。制吐対策として、1 日目の抗がん剤投与 30 分前にグラニセトロン (3 mg)ならびに DEX (12 mg)の静脈投与、および APR (125 mg)の内服、2~3 日目に APR (80 mg)の内服を行った。DEX フィルムもしくは DEX 錠は 1 日 8mg の用量を 2~4 日目に投与した。悪心ならびに嘔吐抑制率は、急性期 (0~24 時間)および遅発期 (24~120 時間)の期間もしくは抗がん剤投与から 5 日間連続で評価した。

### 3.3. DEX フィルムの服用感の調査結果

DEX には苦みがあるため、フィルム製剤を調製する際にココア味の香料を添加した。このため、味についてのスコアは DEX フィルムと DEX 錠剤間で差がなかった(図 9)。一方、服用量および服用しやすさは、期待した通り、DEX 錠剤よりも DEX フィルムの方が有意 ( $P<0.01$ ) に高いスコアであった。なお、フィルムの溶けやすさ、厚み、大きさについてはスコアが 2.5~2.7 と高い値であった。

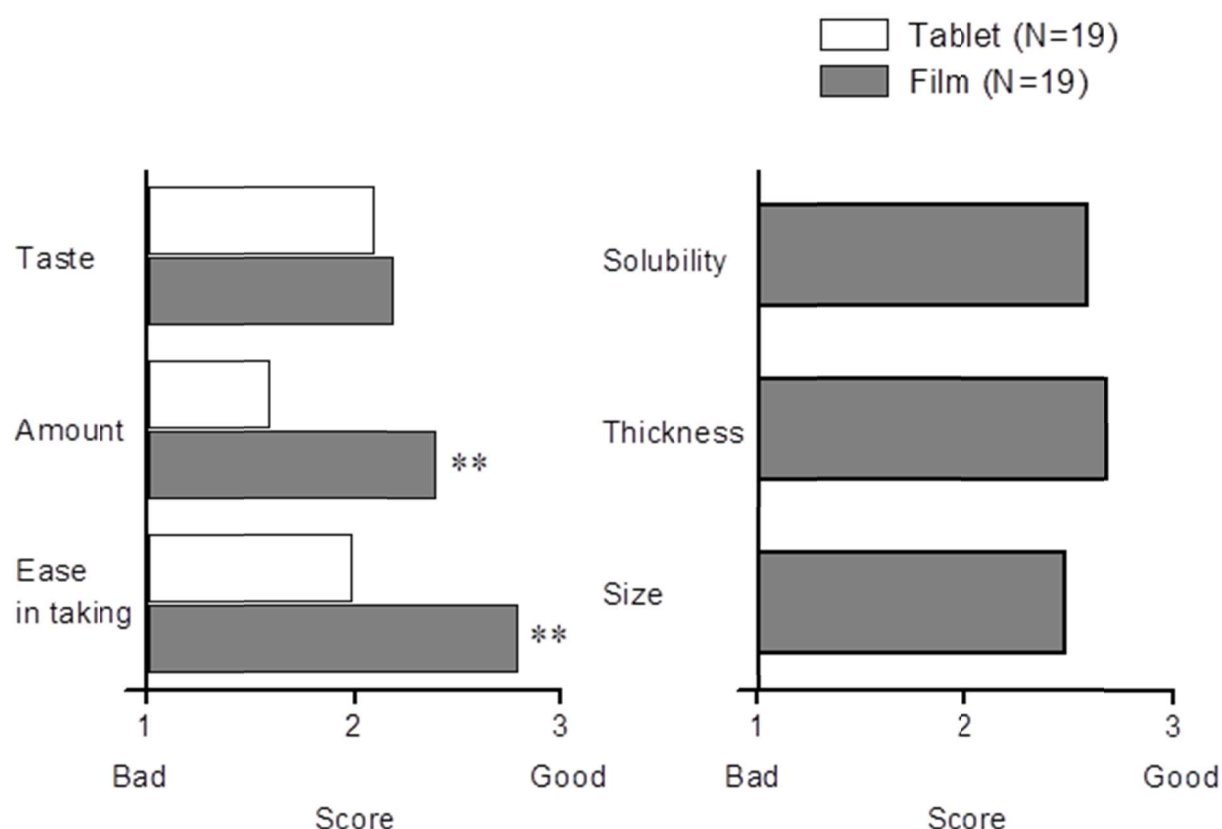


図 9 DEX 錠と DEX フィルムの服用感についての聞き取り調査の結果 \*\* $P<0.01$  by Wilcoxon signed rank test

### 3.4. DEX 錠と DEX フィルムの有害事象の比較

有害事象のうち、便秘が最も高頻度に発現したが、症状のほとんどがグレード 1 と軽度であった(表 4)。両群間で便秘の発生率に有意差はなかった ( $P=1.000$ )。

中程度の血液毒性を認め、白血球減少(グレード 2 以上)がフィルム群で 60%、錠剤群で 45%であり ( $P=0.250$ )、貧血(グレード 2 以上)がフィルム群で 10%、錠剤群で 20%であり ( $P=0.625$ )、血小板減少(グレード 1 以上)がフィルム群で 30%、錠剤群で 20%であった ( $P=0.688$ )。両群間で血液毒性の有意差はなかった。

表 4 その他の有害事象のグレード毎の発現率の比較

	DEX tablet	DEX film	P value
Constipation			
Grade 1	45 (9/20)	40 (8/20)	1.000
Grade 2	0	0	
Grade 3	0	0	
Grade 4	0	0	
All grades	45 (9/20)	40 (8/20)	
Leucopenia			
Grade 1	0	5 (1/20)	0.250
Grade 2	5 (1/20)	10 (2/20)	
Grade 3	15 (3/20)	35 (7/20)	
Grade 4	25 (5/20)	15 (3/20)	
Grade >=2	45 (9/20)	60 (12/20)	
Anemia			
Grade 1	10 (2/20)	30 (6/20)	0.625
Grade 2	20 (4/20)	10 (2/20)	
Grade 3	0	0	
Grade 4	0	0	
Grade >=2	20 (4/20)	10 (2/20)	
Thrombocytopenia			
Grade 0	16	14	0.688
Grade 1	20 (4/20)	25 (5/20)	
Grade 2	0	5 (1/20)	
Grade 3	0	0	
Grade 4	0	0	
All grades	20 (4/20)	30 (6/20)	

両群間における発現頻度の差は McNemar test により比較した。

#### 4. 考察

本研究においては、DEX を 4 mg 含有する新規の口腔内速溶解フィルムの開発と臨床的有用性について示した。本フィルムは、大きさ 2 cm×2 cm、厚さ 0.1 mm であり、口腔内で迅速に溶解した。含量均一性試験では%RSD が 2.7%、AV が 5.9%であり、米国薬局方あるいは日本薬局方で定められた基準値内であった。このフィルム製剤をヒトに適用した時の血中動態については未検討であり、DEX 錠を内服した時との相違

については不明である。しかし、我々の研究室では、ラットを用いてエーテル麻酔下にて本フィルムを口腔内に適用した時、又は DEX 懸濁液を経口投与した時の血中動態を比較しており、両者においてほとんど差がなかったことを既に報告している<sup>18)</sup>。

このフィルム製剤を用いて、外来がん化学療法室で EPI/CPA 療法が施行される乳癌患者を対象として、制吐効果ならびに服用しやすさについて DEX 錠と比較した。

EPI/CPA 療法は、ASCO<sup>3)</sup>、NCCN<sup>13)</sup>、および MASCC<sup>15)</sup>が公表している制吐対策ガイドラインでは HEC に分類されており、制吐対策として、1 日目の抗がん剤投与前に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、APR、および DEX (12 mg 静注) の 3 剤併用、2~3 日目に APR および DEX (8 mg 内服) の 2 剤併用、2~4 日目に DEX (8 mg 内服) の投与が推奨されている<sup>3)</sup>。なお、MASCC によるガイドラインでは、1 日目に半減期の長い第二世代 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬であるパロノセトロン<sup>61)</sup>、APR、および DEX (12 mg 静注) の 3 剤併用、2~3 日目に APR の単独投与が推奨されている<sup>15)</sup>。本研究では、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬としてグラニセトロン (3 mg) を用い、ASCO<sup>3)</sup>もしくは NCCN<sup>13)</sup>により推奨されている制吐対策に準じた。この場合、既存の DEX 製剤 (デカドロン 0.5 mg 錠<sup>®</sup>) を用いると 2~4 日目にかけて 1 日 16 錠を服用しなければならず、患者への服用の負担は大きい。しかし、今回、新規に開発した DEX 含有口腔内速溶解フィルムを用いれば 1 日に 2 枚使用すればよく、患者の負担は軽減されることが期待される。しかし、DEX は苦みを有しており、ヒトに適用した時に服薬拒否が起こる可能性がある。このため、苦みをマスキングする手段として、甘味を有するココアフレーバーを添加した。患者への聞き取り調査を行った結果、2~3 名の患者から苦みの訴えがあったものの認容できる範囲であった。全体としては、味に関しては DEX フィルムと DEX 錠との間でスコアの差はなかった。さらに、服用する容量が錠剤と比較して大幅に減少したため、「服用しやすさ」および「服用する量」に関する項目では、DEX フィルムは DEX 錠よりも有意に高いスコアであったことから、臨床適用可能な製剤であることが明らかとなり、服薬コンプライアンスの向上に繋がることが期待される。

一方、DEX が口腔内に残留すれば口腔粘膜における免疫応答が低下し、細菌あるいは真菌による局所感染症の発現リスクが高まる可能性が考えられる。このため、服用に際しては、DEX フィルムを口腔内に含んだ後、水とともに速やかに内服するように患者指導を行った。

本研究において、急性期の嘔吐抑制率は DEX フィルム群で 90%、DEX 錠剤群で 95% であり、両群間における患者の悪心や嘔吐の発現リスクにはほとんど差がないと考えられた。この条件下で、DEX フィルムの遅発期における制吐効果を DEX 錠剤と比較した結果、嘔吐抑制率は両群とも 95%であったことから、嘔吐抑制効果については DEX フィルムは DEX 錠剤と差がなかった。さらに、経日的な悪心抑制率の変化を比較した場合、抑制率の最低値は DEX フィルム群では 55%、DEX 錠群では 60%であり、両群間に有意差が認められなかったことから、悪心抑制効果についても DEX フィルムは DEX 錠剤と同等であることが明らかとなった。

Grunberg ら<sup>60)</sup>は AC 療法を受けた 41 人の乳癌患者を対象として、1 日目にのみ制

吐薬としてパロノセトロン、DEX、および APR を投与した時の嘔吐抑制率は、急性期において 100%、遅発期では 95% であったことを報告している。しかし、彼らの報告では悪心抑制率が 32% と本研究結果よりも低い結果であった。一方、Celio ら<sup>61)</sup>は AC 療法において、DEX を 2～3 日目に追加することにより、complete response が 19% 改善したことを報告している。

以上の結果から、本研究において用いた DEX 含有口腔内速溶解フィルムは患者にとって味、容量、服用しやすさの観点から総合的に判断した場合に DEX 錠よりも優れており、これまでにしばしば見られた DEX 錠に関する服薬コンプライアンス低下の問題が解決できることが期待された。さらに、本フィルムを AC 療法が施行される患者の制吐対策として用いた場合、DEX 錠と同等の悪心ならびに嘔吐抑制作用を有することが明らかとなり、利便性の優れた製剤として汎用される可能性が示唆された。

## 5. 小括

本研究において、新規に開発した DEX 含有口腔内速溶解フィルムの制吐効果と服用感を AC 療法が施行された乳癌患者を対象として無作為化クロスオーバー比較試験により調査した。DEX フィルムあるいは DEX 錠を抗がん剤投与 2～3 日目にかけて口腔内適用あるいは内服した時の遅発期における嘔吐抑制率ならびに悪心および嘔吐抑制率の経日的変化は両群間で差がなかったことから、DEX フィルムの制吐効果は DEX 錠剤と同等であることが明らかとなった。さらに、患者への聞き取り調査により、DEX フィルムは味、容量、服用のしやすさの点において DEX 錠剤より優れていることも明らかとなり、がん化学療法施行時の遅発期における悪心・嘔吐の予防薬としての DEX フィルムの臨床的有用性が示唆された。

### 第3章 乳癌患者に対するアントラサイクリン/シクロホスファミド療法の制吐対策におけるオランザピンの有用性評価に関する研究

#### 1. 緒言

前章において記載したように、乳癌に対する AC 療法は HEC に分類され、その制吐対策として、1 日目の抗がん剤投与前に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、APR および DEX の 3 剤併用、2～3 日目に APR および DEX の 2 剤併用、4 日目に DEX の単独投与が各国における制吐対策ガイドラインにて推奨されている。しかし、ガイドラインに準拠した制吐対策を実施しても制吐のコントロール不良を来することがしばしばある。特に、AC 療法では、嘔吐よりも悪心のコントロール不良が問題となる [悪心抑制率：31～49%<sup>62-66)</sup>、嘔吐抑制率：55～92%<sup>23,63-69)</sup>]。当院の外来がん化学療法室で施行された全化学療法レジメンにおける制吐状況を調べたこれまでの報告では、乳癌に対する AC 療法の制吐コントロールが最も不良であった [オッズ比：4.955、95% CI：1.863-13.18、P=0.001]<sup>70)</sup>。したがって、乳癌 AC 療法における制吐対策では異なった作用機序を有する制吐薬を追加する必要がある。

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン系の非定型抗精神病薬であり、統合失調症の陽性症状および陰性症状の改善作用、双極性障害における躁およびうつ症状の改善作用を有する。オランザピンは MARTA（多元受容体作用抗精神病薬）に分類され、様々な受容体に対する拮抗作用を有している<sup>25)</sup>。一方、オランザピンは、アカシジア、ジスキネジア、振戦、などの様々な副作用を発現するが、特に頻度が高いのは食欲亢進による体重増加ならびに耐糖能異常である<sup>71)</sup>。このため、糖尿病患者には禁忌となっている。

Navari ら<sup>19)</sup>は CDDP 70 g/m<sup>2</sup> 以上または CPA 500 mg/m<sup>2</sup> 以上とドキソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> の併用化学療法が行われた患者において、パロノセトロンと DEX にオランザピン（10 mg/日、1～4 日間）を加えた制吐対策は、APR を加えた制吐対策と比較して遅発期の悪心改善作用が有意に優れていることを報告している。さらに、Tan ら<sup>21)</sup>は HEC もしくは MEC が投与された患者において、アザセトロンと DEX の 2 剤併用療法にオランザピンを加えることによって遅発期における悪心ならびに嘔吐抑制効果が改善されることを報告している。これらの報告に基づき、NCCN ガイドラインでは 2014 年から、オランザピンとパロノセトロン、DEX の 3 剤併用が HEC と MEC の制吐対策のオプションの一つとなっている。

本研究では、AC 療法が初回施行された乳癌患者において、3 剤併用標準的制吐対策実施状況下での制吐状況について調査し、次いで制吐不良を引き起こすリスク因子についてロジスティック回帰分析により解析した。さらに、標準的制吐対策にオランザピン（5 mg/日、1～5 日目）を追加した時の制吐状況を 3 剤併用標準的制吐対策の場合と比較した。

## 2. 方法

### 2.1. 対象患者

2010年1月～2014年12月の期間に初回コースのAC療法が施行された乳癌患者73名において、制吐剤の遵守率とCINV抑制率、CINVのリスク因子を調査した。後に、2015年2月～2016年3月の期間に同治療を受けた19例の患者において、オランザピンの効果を検討した。本研究は、岐阜大学医学部における倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：26-153）。

### 2.2. 制吐対策

標準制吐対策として1日目にAPR（125 mg、経口）とグラニセトロン（3 mg、静注）、DEX（9.9 mg、静注）を抗癌剤投与前に投与し、2日目と3日目にAPR（80 mg、経口）とDEX（4 mg、経口）、4日目にDEX（4 mg、経口）を投与した。

### 2.3. 制吐率の評価

急性期（抗癌剤投与後24時間以内）と遅発期（抗癌剤投与後24～120時間）、全期間（1～5日間）それぞれの悪心抑制率、グレード2以上の悪心抑制率、嘔吐抑制率、complete response（嘔吐なし、レスキューなし）とcomplete control（悪心なし、嘔吐なし、レスキューなし）を評価した。

### 2.4. CINVのリスク因子解析

AC療法1コース目が施行された患者の統計を全期間で悪心ありと悪心なしで比較し、同様に嘔吐ありと嘔吐なしで比較した。CINVのリスク因子を調べるために単変量と多変量とロジスティック回帰分析を行い、オッズ比と95%信頼区間を求めた。なお、年齢のカットオフ値については、年齢とBMI、血清クレアチニン値との関係のROC曲線（receiver operating characteristic curve）をSPSSを用いて作成し、Youden index法により、（感度+特異度-1）の最大値からカットオフ値を決定した<sup>72,73</sup>）。

### 2.5. オランザピンの効果

2015年2月～2016年3月の期間に初回コースのAC療法が施行された19例について、標準3剤併用制吐対策にオランザピン（5 mg、経口、1～5日目）を加えた場合の制吐率を調査した。データを2010年1月～2014年12月の期間にAC療法が施行された異なる73例と比較した。

### 2.6. 統計解析

データはSPSS（ver 22, 日本IBM、東京）を用いて解析した。ノンパラメトリック検定にはMann-Whitney U検定もしくはchi-square testを用い、パラメトリック検定にはt検定を用いた。P値が0.05未満を統計学的有意水準とした。

### 3. 結果

#### 3.1. 制吐対策ガイドライン遵守率と制吐率

AC 療法が初回施行された患者での制吐対策におけるガイドライン遵守率は急性期と遅発期ともに 100% であった。この時の complete response は急性期において 63%、遅発期では 51%、全期間では 48% であった (図 10)。一方、complete control は急性期が 55%、遅発期が 33%、全期間では 32% と低かった。嘔吐抑制率は急性期では 84%、遅発期では 86%、全期間では 78% であり、悪心抑制率は急性期では 57%、遅発期では 33%、全期間では 31% であった。

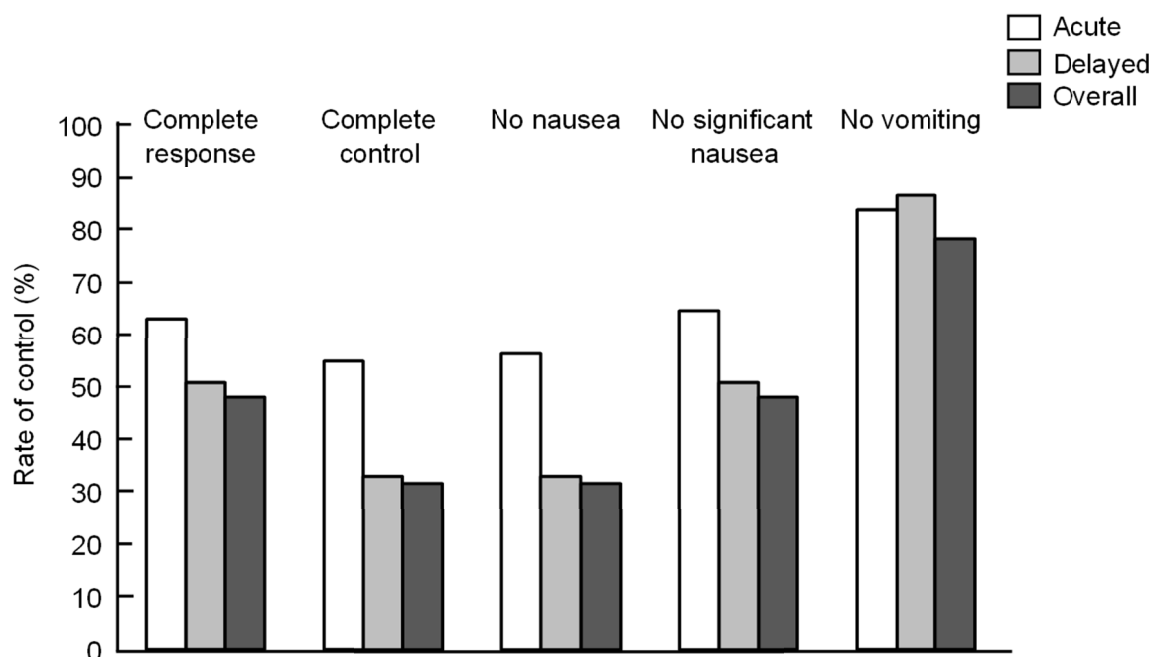


図 10 AC 療法が初回施行された乳癌患者 73 名における標準制吐対策実施条件下での制吐状況。全ての患者にグラニセトロン (3 mg、1 日目)、DEX (12 mg、静注、1 日目、8 mg/日、経口、2~4 日目)、APR 内服 (125 mg、1 日目、80 mg/日、2~3 日目) 投与が行われた。complete response: 嘔吐なし、かつ、制吐救援処置なしの割合；complete control: 悪心なし、嘔吐なし、かつ、制吐救援処置なしの割合；significant nausea: グレード 2 以上の悪心

#### 3.2. CINV の有無間での患者情報の比較

標準的制吐対策を実施していたにもかかわらず、AC 療法では制吐コントロール不良例が多く見られたことから、制吐コントロール不良を来しやすい患者に対しては作用機序が異なる制吐薬を追加する必要があると考えられた。そこで、まず、悪心もしくは嘔吐を引き起こす患者要因について検討した。表 5 に示したように、悪心有無間での患者情報を比較した結果、悪心発現群では非発現群と比較して、年齢が有意に若く (52.0 歳 vs 58.9 歳、 $P=0.014$ )、喫煙者が有意に少なかった (4.0% vs 42.1%、 $P<0.001$ )。

一方、嘔吐発現群では非発現群と比較して、年齢が有意に若く (46.9 歳 vs 56.2 歳、 $P=0.0004$ )、血清クレアチニンが有意に低く (0.53 vs 0.57、 $P=0.037$ )、さらに体格指数 (body mass index: BMI) が有意に低かった ( $20.5 \pm 1.8$  vs  $22.3 \pm 4.1$ 、 $P=0.011$ )。



表5 AC療法後の悪心嘔吐の有無による患者間での患者背景の比較

	With nausea(N=50)		Without nausea(N=50)		P	With vomiting(N=16)		Without vomiting(N=57)		P
Age(mean,range)	52.0	(37-74)	58.9	(25-77)	P=0.014 <sup>a)</sup>	46.9	(37-65)	56.2	(25-77)	P=0.0004 <sup>a)</sup>
	mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD	
Body mass index	21.6	3.3	22.6	4.8	P=0.3434 <sup>b)</sup>	20.5	1.8	22.3	4.1	P=0.011 <sup>b)</sup>
Body surface area(m <sup>2</sup> )	1.53	0.12	1.48	0.17	P=0.269 <sup>b)</sup>	1.50	0.10	1.52	0.15	P=0.774 <sup>b)</sup>
Serum creatinine(mg/dL)	0.56	0.09	0.57	0.07	P=0.709 <sup>b)</sup>	0.53	0.06	0.57	0.09	P=0.037 <sup>b)</sup>
Serum albumin(g/dL)	4.30	0.31	4.39	0.23	P=0.234 <sup>b)</sup>	4.35	0.26	4.31	0.30	P=0.660 <sup>b)</sup>
Dose(mg/m <sup>2</sup> )	mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD	
Epirubicin(EPI)	91	2	92	4	P=0.152 <sup>a)</sup>	91	2	92	4	P=0.694 <sup>a)</sup>
Cyclophosphamide(CPA)	594	24	583	39	P=0.127 <sup>a)</sup>	594	24	583	39	P=0.610 <sup>a)</sup>
Regimens	N	%	N	%	P=0.619 <sup>c)</sup>	N	%	N	%	P=0.315 <sup>c)</sup>
EC(EPI 90/CPA 600)	44	88.0	19	82.6		15	30.0	48	84.2	
FEC(5-FU 500/EPI 100/CPA 500)	3	6.0	4	17.4		1	2.0	6	10.5	
AC(DXR 60/CPA 600)	3	6.0	0	0		0	0	3	5.2	
Smoking %(yes/no)	4.0%	(2/48)	42.1%	(8/11)	P<0.001 <sup>d)</sup>	6.3%	(1/15)	17.0%	(9/44)	P=0.507 <sup>d)</sup>
Drinking %(yes/no)	16.0%	(8/42)	26.3%	(5/14)	P=0.526 <sup>d)</sup>	31.3%	(5/11)	15.1%	(8/45)	P=0.279 <sup>d)</sup>
Diabetes mellitus %(yes/no)	2.0%	(1/49)	5.3%	(1/18)	P=1.000 <sup>d)</sup>	0%	(0/16)	3.8%	(2/51)	P=1.000 <sup>d)</sup>
Dyslipidemia %(yes/no)	14.0%	(7/43)	5.3%	(1/18)	P=0.554 <sup>d)</sup>	6.3%	(1/15)	13.2%	(7/46)	P=0.752 <sup>d)</sup>

<sup>a)</sup>Mann-Whitney U-test, <sup>b)</sup>t-test, <sup>c)</sup>Kruskal-Wallis test, <sup>d)</sup>Chi-square test

### 3.3. CINV のリスク因子解析

制吐コントロール不良があった患者はなかった患者よりも若齢であったことから、ロジスティック回帰分析に必要な年齢の閾値を受信者動作特性曲線 (receiver operating characteristic curve: ROC 曲線) における Youden index 法により算出した結果、悪心については 56.5 歳、嘔吐については 53.5 歳であった。同様の手法を嘔吐に関する BMI および血清クレアチニン値についても実施した結果、BMI については 22.7、血清クレアチニン値については 0.58 mg/dL であった。

次いで、ロジスティック回帰分析による要因解析を行った。表 6 に示したように、多変量回帰分析の結果、悪心に関しては、年齢 55 歳未満 (OR: 4.826、95% 信頼区間: 1.567-14.865, P=0.006) のみが有意なリスク要因であった。

一方、嘔吐発現リスクに関する多変量解析では年齢 55 歳未満 (OR: 8.903、95% 信頼区間: 1.705-46.478、P=0.01) のみが有意なリスク要因であったが、BMI が 23 未満 (OR: 7.168、95% 信頼区間: 0.802-64.054、P=0.078) であれば、有意ではないものの嘔吐が発現しやすい傾向になることが示唆された。

表 6 AC 療法が初回施行された乳癌患者におけるロジスティック回帰分析による悪心および嘔吐のリスク因子

	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	OR	95%CI		P	OR	95%CI		P
		lower	upper			lower	upper	
Nausea								
Age<55-year-old	4.623	1.551	13.776	P=0.006	4.826	1.567	14.865	P=0.006
Body mass index<23	1.021	0.349	2.990	P=0.970	0.719	0.223	2.320	P=0.581
Creatinine<0.6mg/dL	1.366	0.489	3.814	P=0.552	1.144	0.378	3.464	P=0.812
Drinker	0.533	0.150	1.900	P=0.332				
Smoker	0.057	0.011	0.308	P=0.001				
Vomiting								
Age<55-year-old	10.348	2.146	49.900	P=0.004	8.903	1.705	46.478	P=0.010
Body mass index<23	8.750	1.077	71.066	P=0.042	7.168	0.802	64.054	P=0.078
Creatinine<0.6mg/dL	2.274	0.696	10.654	P=0.150	1.603	0.337	7.617	P=0.553
Drinker	2.557	0.699	9.357	P=0.156	2.814	0.595	13.299	P=0.192
Smoker	0.326	0.038	2.791	P=0.306				

#### 3.4. 年齢 55 歳未満と 55 歳以上の患者間での制吐率の比較

表 7 に示したように、complete response、complete control、悪心抑制率、グレード 2 以上の悪心抑制率、嘔吐抑制率のいずれの指標についても 55 歳未満では 55 歳以上の場合と比較して有意に低かった。

表 7 55 歳未満と 55 歳以上の患者間での制吐率の比較

	Age<55-year-old		Age≥55-year-old		OR	95%CI		P
	Control rate	(absence/presence)	Control rate	(absence/presence)		lower	upper	
Complete response								
Acute	45.9%	(17/20)	80.6%	(29/7)	0.205	0.072	0.585	P=0.005
Delayed	40.5%	(15/22)	61.1%	(22/14)	0.434	0.170	1.108	P=0.128
Overall	37.8%	(13/23)	58.3%	(21/15)	0.435	0.170	1.111	P=0.129
Complete control								
Acute	35.1%	(13/24)	75.0%	(27/9)	0.181	0.066	0.497	P=0.001
Delayed	16.2%	(6/31)	50.0%	(18/18)	0.194	0.065	0.576	P=0.005
Overall	16.2%	(6/31)	47.2%	(17/19)	0.218	0.073	0.645	P=0.009
No nausea								
Acute	37.8%	(14/23)	75.0%	(27/9)	0.203	0.074	0.554	P=0.003
Delayed	16.2%	(6/31)	50.0%	(18/18)	0.194	0.065	0.576	P=0.005
Overall	16.2%	(6/31)	47.2%	(17/19)	0.216	0.073	0.645	P=0.009
No significant nausea								
Acute	48.6%	(18/19)	80.6%	(29/7)	0.229	0.080	0.652	P=0.009
Delayed	40.5%	(15/22)	61.1%	(22/14)	0.434	0.170	1.108	P=0.005
Overall	37.8%	(14/23)	58.3%	(21/15)	0.435	0.170	1.111	P=0.009
No vomiting								
Acute	67.6%	(25/12)	100%	(36/0)				P=0.001
Delayed	78.4%	(29/8)	94.4%	(34/2)	0.213	0.042	1.085	P=0.098
Overall	62.2%	(23/14)	94.4%	(34/2)	0.097	0.020	0.466	P=0.002

### 3.5. 標準制吐対策にオランザピンを加えた時の制吐上乗せ効果

標準制吐対策である 3 剤併用療法にオランザピン（5 mg/日、1-5 日目）を加えた時の complete response、悪心抑制率および嘔吐抑制率を調べ、標準制吐対策と比較した。

オランザピン追加群と 3 剤併用制吐対策のみの control 群間の患者背景を比較した結果、表 8 に示したように、抗がん剤レジメン内容ならびに抗がん剤投与量が有意に異なっていた。すなわち、オランザピン追加群では FEC 療法の割合（42% vs 10%）が多く、EPI/CPA 療法の割合（53% vs 86%）が少なかった（P=0.002）。さらに、オランザピン追加群では EPI 投与量が有意に高かったが（94 vs 91 mg/m<sup>2</sup>, P<0.01）、CPA 投与量は有意に低かった（558 vs 590 mg/m<sup>2</sup>, P<0.01）。

制吐状況については図 11 に示したように、オランザピンを追加することにより遅発期における有意な悪心（グレード 2 以上の悪心）抑制率が顕著に改善された（89% vs 51%、P=0.005）が、急性期においては改善傾向が見られる程度であり有意差はなかった（79% vs 64%、P=0.352）。一方、嘔吐については、もともとコントロール良好であったため、オランザピン追加による有意な改善は見られなかった。以上の効果により、遅発期における complete response がオランザピン追加により顕著に改善していた（89% vs 51%、P=0.005）。

表 8 標準制吐対策群とオランザピン追加群の患者背景の比較

	Control(N=73)			Olanzapine(N=19)			P
	mean	min	max	mean	min	max	
Age	54.2	25	77	50.3	26	73	P=0.220 <sup>a)</sup>
	mean	SD		mean	SD		
Body mass index	21.9	3.8		22.3	2.7		P=0.695 <sup>b)</sup>
Body surface area(m <sup>2</sup> )	1.51	0.14		1.53	0.11		P=0.716 <sup>b)</sup>
Serum creatinine(mg/dL)	0.56	0.09		0.53	0.09		P=0.229 <sup>b)</sup>
	mean	SD		mean	SD		
Dose(mg/m <sup>2</sup> )							
Epirubicin(EPI)	91	3		94	5		P<0.01 <sup>a)</sup>
Cyclophosphamide(CPA)	590	30		558	51		P<0.01 <sup>a)</sup>
Regimens	N	%		N	%		P=0.002 <sup>c)</sup>
EC(EPI 90/CPA 600)	63	86.3		10	52.6		
FEC(5-FU 500/EPI 100/CPA 500)	7	9.6		8	42.1		
AC(DXR 60/CPA 600)	3	4.1		1	5.3		

<sup>a)</sup>Mann-Whitney U-test, <sup>b)</sup>t-test, <sup>c)</sup>Kruskal-Wallis test

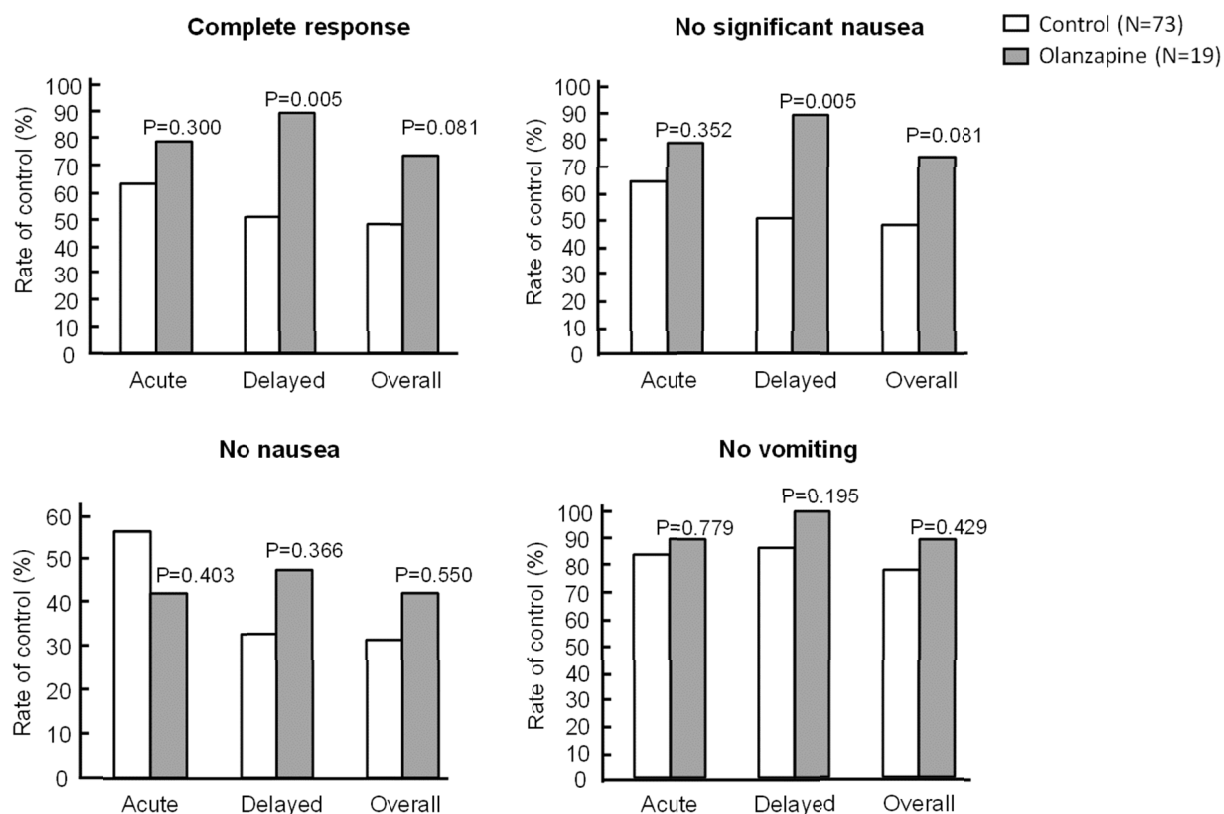


図 11 AC療法が初回施行された乳癌患者における3剤併用標準制吐対策群とオランザピン追加群間の complete response、有意な悪心（グレード2以上の悪心）抑制率、悪心抑制率、および嘔吐抑制率の比較。標準制吐対策として、グラニセトロン（3 mg、静注、1 日目）と DEX（1 日目：12 mg、静注、2~4 日目：8 mg/日、経口）、APR 内服（1 日目：125 mg、経口、2-3 日目：80 mg/日、経口）を実施した。オランザピン追加群では標準制吐対策にオランザピン内服（5 mg/日、5 日間）投与が加えられた。Fisher's exact probability test

#### 4. 考察

本研究において、AC 療法の初回治療を受けた乳癌患者における制吐率を調査した。専門的知識を持った薬剤師と看護師が協働で全患者の有害事象をモニターした。さらに、薬剤師はガイドラインを遵守した制吐対策であるか否かについて処方箋から確認し、制吐対策ガイドラインに準じた適正な制吐薬の使用を推進してきた。その結果、制吐対策ガイドライン遵守率は 100%であった。しかし、全期間における complete response は 48%、complete control は 32%、悪心抑制率は 32%、グレード 2 以上の悪心抑制率は 48%と、いずれの指標においても制吐率が低かった。これに対して、嘔吐コントロールは比較的良好であった（全期間の嘔吐抑制率は 78%）。本研究において AC 療法が施行された乳癌患者における全期間の complete response は、Yeo ら<sup>66)</sup>の報告の 47%や、Hesketh ら<sup>7)</sup>の報告の 50%、その他の報告（36~82%）<sup>23,62,65,68,74,75)</sup>とほぼ一致していた。悪心抑制率と嘔吐抑制率の割合も他の報告（悪心抑制率は 31~49%<sup>62-66)</sup>、嘔吐抑制率は 55~92%<sup>23,63-69)</sup>とほぼ同程度であった。

CINV のリスク因子に関する報告はいくつかある。それによると、若年が CINV のリスク因子の一つである<sup>76-82)</sup>。しかしながら、CINV に影響を与える年齢のカットオフ値は明らかにされていない。65 歳未満<sup>78,79)</sup>や 55 歳未満<sup>80,81)</sup>、50 歳未満<sup>82)</sup>、40 歳未満<sup>76,77)</sup>等の報告がある。本研究では、ROC 曲線を作成し、Youden index 法によりカットオフ値を決定した。曲線下 AUC の値は、悪心では 0.722 (95% CI、0.596-0.847)、嘔吐では 0.789 (95% CI、0.673-0.906) であり、いずれも精度は中程度の範囲内 (0.7-0.9) であった。カットオフ値は、悪心では 56.5 歳、嘔吐では 53.5 歳であり、実用面を考慮してカットオフ値を 55 歳とした。多変量解析において、年齢 55 歳未満は悪心 (OR : 4.826; 95% CI、1.567-14.865; P=0.006) ならびに嘔吐 (OR : 8.903; 1.705-46.478; P=0.010) の有意なリスク因子であることが示された。本報告結果は、Warr ら<sup>83)</sup>の報告と類似していた。すなわち、彼らは AC 療法を受けた乳癌患者において 55 歳未満が嘔吐発現の有意なリスクであることを示している。本研究において 55 歳未満の患者と 55 歳以上の患者間で制吐率を比較すると、悪心抑制率、嘔吐抑制率、complete response、complete control が著しく低かった。乳癌患者の 34%が 55 歳未満であるとの報告<sup>83)</sup>があるが、本研究においては 55 歳未満の患者は 51%と多かったため、乳癌の AC 療法を受ける患者の制吐対策には患者保有リスクについても十分注意し、必要に応じて作用機序が異なる制吐薬の追加を考慮しなければならない。

オランザピンは非定型抗精神病薬であり、様々な受容体に対して高い親和性を有する<sup>25)</sup>。しかしながら、食欲亢進による体重増加が頻度の高い有害事象である<sup>71)</sup>。グレリン放出<sup>85)</sup>やグレリンシグナル<sup>86)</sup>を高めることがオランザピンの食欲増進作用の機序の一つであると考えられる。Navari ら<sup>19)</sup>は HEC が投与された患者において、オランザピンを加えた制吐対策は APR を加えた制吐対策と比較して遅発期の悪心改善作用が有意に優れていることを報告している。また、Tan ら<sup>21)</sup>は HEC もしくは MEC が投与された患者において、オランザピン群（オランザピン 10mg/日、1~5 日目；アザセトロン、1 日目；DEX、1 日目）は対象群（アザセトロン、1 日目；DEX、1~5 日目）

と比較して、遅発期における悪心予防効果が有意に優れていることを報告している。しかしながら、AC療法を受けた乳癌患者における3剤標準制吐対策にオランザピンを加えた効果に関する報告は少ない。佐藤ら<sup>87)</sup>はAC療法で悪心や嘔吐を経験した乳癌患者に次のコースで3剤制吐対策に低用量オランザピン(2.5mg/日、1~4日目)を加えることにより、悪心が改善したことを報告している。本研究において、初回AC療法を受ける乳癌患者に対して3剤併用標準制吐対策にオランザピンを加えた場合の悪心改善効果が明らかとなり、臨床的有用性が高いと考えられた。

以上の結果から、AC療法が施行された乳癌患者では、3剤併用標準制吐対策を実施しても十分な制吐コントロールが得られないことが明らかとなった。制吐不良の原因の一部には若齢(55歳未満)といった患者要因も関与していると考えられた。一方、3剤併用標準制吐対策にオランザピンを追加することにより、制吐率が向上し、特に遅発期における悪心改善効果が顕著であった。したがって、AC療法が施行される乳癌患者では55歳未満といったリスク保有状況も考慮し、3剤併用標準制吐対策にオランザピンを追加する必要があると考えられた。

## 5. 小括

3剤併用標準制吐対策が実施されているのにも関わらず、AC療法を受けた乳癌患者における制吐コントロールは不良であった。特に、遅発期における悪心抑制率は33%と極めて低かった。多変量ロジスティック回帰分析により、55歳未満が悪心ならびに嘔吐発現の有意なリスク因子であることが明らかとなった。標準制吐対策にオランザピンを加えることにより、遅発期におけるcomplete responseならびに悪心抑制率が有意に改善された。したがって、標準制吐対策にオランザピンを加えることはAC療法を受ける乳癌患者の制吐コントロール向上に有用であると考えられた。

## 総括

がん化学療法において、薬の専門家である薬剤師の役割は重要である。

著者はこれまで外来がん化学療法室において、患者との面談による副作用モニタリングや副作用対策への取り組み、医師、看護師、薬剤師によるカンファレンスでの協議に参加してきた。このような経験をもとに、本研究では、乳癌化学療法において問題となる悪心や嘔吐について取り上げた。

第1章では、HEC レジメン間での制吐状況の違いについて調査した。APR の導入を考慮する際、HEC の単回投与レジメンならびに反復投与レジメンにおける 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と DEX の2剤併用制吐対策を実施した時の制吐状況を調査し、APR を追加する必要がある化学療法レジメンについて検討した。2剤併用制吐対策実施下における全期間の complete response は、単回投与レジメンでは GEM/CDDP 療法や R-CHOP 療法では 70%以上の制吐率が得られたが、EPI/CPA 療法や PEM/CDDP 療法もしくは VNR/VDDP 療法では 50%以下、ABVd 療法では 10%以下と極めて不良であった。一方、反復投与レジメンでは 5-FU/CDDP 療法では 30%未満、BEP 療法では 20%未満とともに極めて不良であり、レジメン間で制吐コントロールには大きな差があることが明らかとなった。次いで、APR を加えた時の制吐効果を単回投与レジメンでは EPI/CPA 療法、反復投与レジメンでは 5-FU/CDDP 療法で評価した。EPI/CPA 療法では、全期間における嘔吐抑制率は APR 追加投与により、70%から 95%まで有意に増加した。一方、5-FU/CDDP 療法では APR の3日間投与を追加することにより制吐コントロールが改善されたものの5日目以降に嘔吐が発現したため、APR 投与期間を5日間とした結果、全期間における complete response が 27%から 80%へと有意に改善した。したがって、膀胱癌に対する GEM/CDDP 療法や悪性リンパ腫に対する R-CHOP 療法以外の HEC レジメンでは制吐対策として APR、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬および DEX の3剤併用制吐対策を初回から実施する必要があると考えられた。

第2章では、DEX 錠の服用容量（16錠/日）が多いことによる服薬コンプライアンスの低下を改善する目的で DEX 4 mg を含有する口腔内速溶解フィルムを開発し、臨床適用が可能な製剤を得ることができた。この製剤を用いて、AC 療法が実施された乳癌患者 20 名を対象とした DEX 含有口腔内速溶解フィルムと DEX 錠の制吐効果の無作為化クロスオーバー試験を実施した。その結果、悪心もしくは嘔吐抑制率が両群間で差がなく、服用感については DEX フィルム製剤が優れていたことから、臨床的有用性が証明された。

第3章では、乳癌患者における AC 療法における3剤併用標準制吐対策実施下における制吐コントロール状況について調査した。その結果、標準的な制吐対策を行った

にもかかわらず、制吐コントロール不良例が数多く見られた。complete response は急性期において 63%、遅発期では 51%、全期間では 48%と低い値であり、嘔吐抑制率については急性期で 84%、遅発期で 86%、全期間で 78%と制吐コントロールは比較的良好であったが、悪心抑制率は急性期では 57%、遅発期では 33%、全期間では 31%であり、遅発期における悪心コントロール不良が AC 療法での制吐コントロール不良の主たる原因となっていた。次いで、悪心および嘔吐の発現に影響を及ぼすリスク要因について多変量ロジスティック回帰分析により解析した結果、年齢 55 歳未満が悪心ならびに嘔吐に対する唯一のリスク要因であることが明らかとなった。一方、AC 療法が初回に施行される乳癌患者の制吐対策として 3 剤併用標準制吐対策にオランザピン（5 mg/日、1～5 日目）を追加すると、遅発期における悪心が 51%から 89%へと顕著に改善した（ $P=0.005$ ）。したがって、AC 療法が施行される乳癌患者では患者が保有するリスク要因も考慮し、3 剤併用標準制吐対策にオランザピンを追加した制吐対策が必要であると考えられた。

悪心ならびに嘔吐はかつては患者が最も辛いと訴える有害事象であり、服薬拒否に繋がる原因となっていた。その後、臨床腫瘍に関するいくつかの学会において制吐対策に関する予防・治療ガイドラインが策定され、その普及によって悪心や嘔吐はある程度コントロール可能となった。ただし、全ての医療施設で制吐対策ガイドラインに準拠した制吐対策が実施されているとは必ずしも言い難く（エビデンスー診療ギャップ）、ガイドラインから逸脱すれば、悪心や嘔吐はかつてのように患者が最も辛いと訴える有害事象となってしまうと思われる。したがって、薬剤師を中心とした医療従事者が制吐対策におけるエビデンスー診療ギャップを監視し、このギャップを補填するとともに、さらなる制吐率向上を目指した取り組みを行うことにより、患者の QOL の向上、服薬コンプライアンスの改善による治療の継続に貢献できると考えられる。



## 謝辞

本稿を纏めるのに際し、終始御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜大学大学院医学系研究科臨床薬学分野 伊藤善規教授に甚大なる謝意を表します。

また、本研究を纏めるようお導き頂くとともに本論文作成に際し、御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践社会薬学研究室 杉山正教授に心より感謝いたします。

さらに、本研究の実施に当たり、甚大なるご支援を頂きました岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 吉田和弘教授、二村学客員准教授、岐阜大学病院薬剤部 鈴木昭夫先生、小林亮先生、飯原大稔先生、藤井宏典先生をはじめとする薬剤部諸先生方に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Toriola AT, Colditz GA. Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implications for prevention. *Breast Cancer Res Treat.*138: 665–673, 2013.
- 2) 日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1 次治療編 2015 年度版. 金原出版, 2015.
- 3) 飯原大稔、鈴木昭夫、伊藤善規. エビデンスに基づくがん化学療法制吐対策. 医薬ジャーナル社, 2015.
- 4) Cubeddu LX. Mechanisms by which cancer chemotherapeutic drugs induce emesis. *Semin Oncol* 19: 2–13, 1992.
- 5) Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, Kindler H, Grote TH, Pendergrass K, Grunberg SM, Carides AD, Gertz BJ. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754, 030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med.* 340: 190–195, 1999.
- 6) Einhorn LH, Nagy C, Werner K, Finn AL. Ondansetron: a new antiemetic for patients receiving cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.*8: 731–735, 1990.
- 7) Upward JW, Arnold BD, Link C, Pierce DM, Allen A, Tasker TC. The clinical pharmacology of granisetron (BRL 43694), a novel specific 5-HT<sub>3</sub> antagonist. *Eur J Cancer.*26: S12–15, 1990.
- 8) Bayés M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. *Methods Find Ecp Clin Pharmacol.*25: 53–76, 2003.
- 9) Stacher G. Palonosetron (Helsinn). *Curr Opin Investig Drugs.*3: 1502–1507, 2002.
- 10) American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. *Am J Health-Syst Pharm.* 56: 729–764, 1999.
- 11) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, Clark-Snow R, Gill DP, Groshen S, Grunberg S, Koeller JM, Morrow GR, Perez EA, Silber JH, Pfister DG. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 17: 2971–2994, 1999.
- 12) Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 17: 20–28, 2006.
- 13) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis Version 2.2017  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf)

- 14) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 29: 4189–4198, 2011.
- 15) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D; ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol. Suppl 5:* v232–243, 2010.
- 16) 日本癌治療学会. 制吐役適正ガイドライン第1版. 金原出版, 2010
- 17) 日本癌治療学会. 制吐役適正ガイドライン第2版. 金原出版, 2015
- 18) Shimoda H, Taniguchi K, Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Hirano K, Yamamoto M, Kinosada Y, Itoh Y. Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: a possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 73: 361–365, 2009.
- 19) Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol.* 9: 188–195, 2011
- 20) Navari RM, Nagy CK, Le-Rademacher J, Loprinzi CL. Olanzapine versus fosaprepitant for the prevention of concurrent chemotherapy radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Community Support Oncol.* 14: 141–147, 2016.
- 21) Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, Zhang D. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res.* 28: 131, 2009.
- 22) Babu G, Saldanha SC, Kuntegowdanahalli Chinnagiriappa L, Jacob LA, Mallekavu SB, Dasappa L, Kiran PR, Sreevatsa A, Appachu S, Unnikrishnan V, Arroju V. The Efficacy, Safety, and Cost Benefit of Olanzapine versus Aprepitant in Highly Emetogenic Chemotherapy: A Pilot Study from South India. *Chemother Res Pract.* 3439707, 2016.
- 23) Wang X, Wang L, Wang H, Zhang H. Effectiveness of Olanzapine Combined with Ondansetron in Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting of Non-small Cell Lung Cancer. *Cell Biochem Biophys.* 72: 471–473, 2015.
- 24) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, Dietrich L, Biggs D, Lafky JM, Loprinzi CL. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 375: 134–142, 2016.
- 25) Brafford MV, Glode A. Olanzapine: an antiemetic option for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Adv Pract Oncol.* 5: 24–29, 2014.

- 26) Daniel D, Waddell A. Compliance with National Comprehensive Cancer Network anti-emesis guidelines in a community hospital cancer center. *J Oncol Pharm Pract.* 22: 26–30, 2016.
- 27) Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, Yoshida K, Yamamoto N, Kitagawa Y, Maehara Y, Shimokawa M, Hirata K, Kitajima M; CINV Study Group of Japan. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol.* 20: 855–865, 2015.
- 28) Yoshimi C, Yamada M, Fujii H, Nishigaki M, Iihara H, Kitaichi K, Takahashi M, Kurahashi S, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y. Evaluation of the efforts of pharmaceutical care services before medical examination at an outpatient cancer chemotherapy clinic. *Gan To Kagaku Ryoho.* 40: 349–354, 2013.
- 29) Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol.* 24: 4472–4478, 2006.
- 30) Lachaine J, Yelle L, Kaizer L, Dufour A, Hopkins S, Deuson R. Chemotherapy-induced emesis: quality of life and economic impact in the context of current practice in Canada. *Support Cancer Ther.* 2: 181–187, 2005.
- 31) Sun CC, Bourka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, Smith JA, Wharton JT, Rubenstein EB. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer.* 13: 219–227, 2005.
- 32) Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 19: 1533–1538, 2011.
- 33) de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ. Addition of the oral NK<sub>1</sub> antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 21: 4105–4111, 2003.
- 34) Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, Hardwick JS, Beckford E, Taylor A, Carides A, Roila F, Herrstedt J. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol.* 29: 1495–1501, 2011.
- 35) Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ; Aprepitant Protocol 052 Study Group. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin - the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 21: 4112–4119, 2003.

- 36) Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Carides A, Webb T, Schmoll HJ. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer*. 18: 423–431, 2010.
- 37) Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD, Taylor A, Evans JK, Horgan KJ. Combined data from two phase III trials of the NK<sub>1</sub> antagonist aprepitant plus a 5HT<sub>3</sub> antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer*. 14: 354–360, 2006.
- 38) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 18: 3068–3077, 2000.
- 39) Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y; All Collaborators of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci*. 101: 2579–2585, 2010.
- 40) Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, Tagnon A, Ries F, Gobert P, Finet C, Closon-Dejardin MT, Dufrane JP, Kerger J, Liebens F, Beauvois S, Bartholomeus S, Dolci S, Lobelle JP, Paesmans M, Nogaret JM. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 19: 3103–3110, 2001.
- 41) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemegaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 26: 3543–3551, 2008.
- 42) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 18: 317–323, 2007.

- 43) Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Hotta T, Shimoyama M. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *International journal of hematology* 92: 713–724, 2010.
- 44) Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 88: 890–899, 1996.
- 45) de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fosså SD, Cook P, de Prijck L, Stenning S, Collette L. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol.* 19: 1629–1640, 2001.
- 46) Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, Bottelli C, Conconi A, Gomez H, Lopez-Guillermo A, Martinelli G, Merli F, Novero D, Orsucci L, Pavone V, Ricardi U, Storti S, Gospodarowicz MK, Cavalli F, Sarris AH, Zucca E. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 29: 2766–2772, 2011.
- 47) Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, Amadori D, Onat H, Marini L. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 52: 134–141, 2007.
- 48) Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F; Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer.* 97:3090–3098, 2003.
- 49) Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, Schmidt C, Taylor A, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. Establishing the dose of the oral NK<sub>1</sub> antagonist aprepitant for the prevention of chemo-therapy-induced nausea and vomiting. *Cancer.* 97: 2290–2300, 2003.
- 50) Jordan K, Kinitz I, Voigt W, Behlendorf T, Wolf HH, Schmoll HJ. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer.* 45: 1184–1187, 2009.

- 51) de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT<sub>3</sub> antagonists. *Br J Cancer*. 76: 1055–61, 1997.
- 52) Kris MG, Giaccone G, Davies A, Fukuoka M, Garfield DH, Jassem J, Quoix EA, Sandler AB, Scagliotti GV, Van Meerbeeck JP, West H. Systemic therapy of bronchioloalveolar carcinoma: results of the first IASLC/ASCO consensus conference on bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Oncol*. 1: S32–36, 2006.
- 53) Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract*. 7: 395–398, 2011.
- 54) Al-Hezaimi K, Al-Askar M, Selamhe Z, Fu JH, Alsarra IA, Wang HL. Evaluation of novel adhesive film containing ketorolac for post-surgery pain control: a safety and efficacy study. *J Periodontol*. 82: 963–968, 2011.
- 55) Vasisht N, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Evaluation of the single- and multiple-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 50: 785–791, 2010.
- 56) Finn AL, Hill WC, Tagarro I, Gever LN. Absorption and tolerability of fentanyl buccal soluble film (FBSF) in patients with cancer in the presence of oral mucositis. *J Pain Res*. 4: 245–251, 2011.
- 57) Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T, Itoh Y. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *Int J Pharm*. 368: 98–102, 2009.
- 58) Kunte S, Tandale P. Fast dissolving strips: A novel approach for the delivery of verapamil. *J Pharm Bioallied Sci*. 2: 325–328, 2010.
- 59) Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J Manag Care Pharm*. 15: 253–261, 2009.
- 60) Grunberg SM, Dugan M, Muss H, Wood M, Burdette-Radoux S, Weisberg T, Siebel M. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 17: 589–594, 2009.
- 61) Celio L, Denaro A, Agustoni F, Bajetta E. Palonosetron plus 1-day dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy: effect of established risk factors on treatment outcome in a phase III trial. *J Support Oncol*. 10: 65–71, 2012.
- 62) Schnadig ID, Agajanian R, Dakhil C, Gabrail N, Vacirca J, Taylor C, Wilks S, Braun E, Mosier MC, Geller RB, Schwartzberg L, Vogelzang N. APF530 versus ondansetron, each in a guideline-recommended three-drug regimen, for the prevention of

- chemotherapy-induced nausea and vomiting due to anthracycline plus cyclophosphamide-based highly emetogenic chemotherapy regimens: a post hoc subgroup analysis of the Phase III randomized MAGIC trial. *Cancer Manag Res.* 9: 179–187, 2017.
- 63) Clemons M, Bouganim N, Smith S, Mazzaarello S, Vandermeer L, Segal R, Dent S, Gertler S, Song X, Wheatley-Price P, Dranitsaris G. Risk Model-Guided Antiemetic Prophylaxis vs Physician's Choice in Patients Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2: 225–231, 2016.
  - 64) Hutton B, Clemons M, Mazzaarello S, Kuchuk I, Skidmore B, Ng T. Identifying an optimal antiemetic regimen for patients receiving anthracycline and cyclophosphamide-based chemotherapy for breast cancer--an inspection of the evidence base informing clinical decision-making. *Cancer Treat Rev.* 41: 951–959, 2015.
  - 65) Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, Del Favero A, Tonato M. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol.* 32: 101–106, 2014.
  - 66) Yeo W, Mo FK, Suen JJ, Ho WM, Chan SL, Lau W, Koh J, Yeung WK, Kwan WH, Lee KK, Mok TS, Poon AN, Lam KC, Hui EK, Zee B. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 113: 529–535, 2009.
  - 67) Hesketh PJ, Sanz-Altamira P. Aprepitant, dexamethasone, and palonosetron in the prevention of doxorubicin/cyclophosphamide-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 20: 653–656, 2012.
  - 68) Hesketh PJ, Younger J, Sanz-Altamira P, Hayden M, Bushey J, Trainor B, Krentzin M, Nowd P, Arnaoutakis K, Hesketh AM. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide. *Support Care Cancer.* 17: 1065–1070, 2009
  - 69) Aoki S, Iihara H, Nishigaki M, Imanishi Y, Yamauchi K, Ishihara M, Kitaichi K, Itoh Y. Difference in the emetic control among highly emetogenic chemotherapy regimens: Implementation for appropriate use of aprepitant. *Mol Clin Oncol.* 1: 41–46, 2013.
  - 70) Iihara H, Fujii H, Yoshimi C, Yamada M, Suzuki A, Matsuhashi N, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y. Control of chemotherapy-induced nausea in patients receiving outpatient cancer chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 21: 409–418, 2016.
  - 71) 西馬信一、高垣範子、藤越慎治、高橋道宏、八木剛平. 統合失調症における olanzapine の前向き市販後特別調査の最終結果報告. *臨床精神薬*, 11(6): 1107–1124, 2018.
  - 72) Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 96: 644–647, 2007.



- 73) Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med.* 4: 627–635, 2013
- 74) Rugo HS, Rossi G, Rizzi G, Aapro M. Efficacy of NEPA (netupitant/palonosetron) across multiple cycles of chemotherapy in breast cancer patients: A subanalysis from two phase III trials. *Breast.* 33: 76–82, 2017.
- 75) Kosaka Y, Tanino H, Sengoku N, Minatani N, Kikuchi M, Nishimiya H, Waraya M, Katoh H, Enomoto T, Sato T, Kuranami M, Watanabe M. Phase II randomized, controlled trial of 1 day versus 3 days of dexamethasone combined with palonosetron and aprepitant to prevent nausea and vomiting in Japanese breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 24: 1405–1411, 2016.
- 76) Booth CM, Clemons M, Dranitsaris G, Joy A, Young S, Callaghan W, Trudeau M, Petrella T. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a prospective observational study. *J Support Oncol.* 5: 374–380, 2007.
- 77) Fraunholz I, Grau K, Weiss C, Rödel C. Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 187: 1–6, 2011.
- 78) Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 18: 1171–1177, 2010
- 79) Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, van den Heuvel JJ, Gundy CM, Aaronson NK. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. *Support Care Cancer.* 20: 107–117, 2012.
- 80) Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, Yoshida K, Yamamoto N, Kitagawa Y, Maehara Y, Shimokawa M, Hirata K, Kitajima M; CINV Study Group of Japan. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol.* 20: 855–865, 2015.
- 81) Sekine I, Segawa Y, Kubota K, Saeki T. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci.* 104: 711–717, 2013.
- 82) Aapro M. Optimising antiemetic therapy: what are the problems and how can they be overcome? *Curr Med Res Opin.* 21: 885–897, 2005.
- 83) Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 19: 807–813, 2011.
- 84) Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010  
<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast>

-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2009-2010.pdf#search=%27Breast+Cancer+Facts+%26+Figures+20092010%27. Accessed on 31 August 2017

- 85) Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol*. 23: 65–73, 2009.
- 86) Tagami K, Kashiwase Y, Yokoyama A, Nishimura H, Miyano K, Suzuki M, Shiraishi S, Matoba M, Ohe Y, Uezono Y. The atypical antipsychotic, olanzapine, potentiates ghrelin-induced receptor signaling: An in vitro study with cells expressing cloned human growth hormone secretagogue receptor. *Neuropeptides*. 58: 93–101, 2016.
- 87) Sato J, Kashiwaba M, Komatsu H, Ishida K, Nihei S, Kudo K. Effect of olanzapine for breast cancer patients resistant to triplet antiemetic therapy with nausea due to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 46: 415–420, 2016.

## 略語一覧

5-FU	5-fluorouracil (5-フルオロウラシル)
5-HT	5-hydroxytryptamine (セロトニン)
ABVd	doxorubicin+bleomycin+vinblastine+dacarbazine
AC	anthracycline+cyclophosphamide
APR	aprepitant (アプレピタント)
ASCO	American Society of Clinical Oncology (米国臨床腫瘍学会)
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists (米国医療薬剤師会)
AUC	area under the blood concentration-time curve (血中濃度－時間曲線下面積)
AV	allowable value (許容判定値)
BEP	bleomycin+etoposide+cisplatin
BMI	body mass index (体格指数)
CDDP	cisplatin (シスプラチン)
CINV	chemotherapy-induced nausea and vomiting (抗がん剤誘発悪心・嘔吐)
CPA	cyclophosphamide (シクロホスファミド)
CI	confidence interval (信頼区間)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語規準)
CTZ	chemoreceptor trigger zone (化学受容器引き金帯)
DEX	dexamethasone (デキサメタゾン)
EPI	epirubicin (エピルビシン)
FEC	5-FU+ epirubicin+ cyclophosphamide
GEM	gemcitabine (ゲムシタビン)
HEC	high emetic risk chemotherapy (高度催吐性リスク化学療法)
HPLC	high performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer (国際がんサポートケア学会)
MEC	moderate emetic risk chemotherapy (中等度催吐性リスク化学療法)
MTX	methotrexate (メトトレキサート)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (米国総合がんネットワーク)
NK	neurokinin (ニューロキニン)
OR	odds ratio (オッズ比)
PEM	pemetrexed (ペメトレキセド)
QOL	quality of life (生活の質)
R-CHOP21	rituximab+cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisolone
ROC	receiver operating characteristic curve (受信者動作特性曲線)
RR	relative risk (相対危険度)
RSD	relative standard deviation (相対標準偏差)
VNR	vinorelbine (ビノレルビン)